

IDS Filed 7/22/08
in 10/528,240

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-267936

(43)Date of publication of application : 25.09.2003

(51)Int.Cl.

C07C215/28
A61K 31/137
A61P 1/00
A61P 1/16
A61P 3/10
A61P 7/00
A61P 7/06
A61P 9/00
A61P 9/10
A61P 9/12
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 13/12
A61P 17/00
A61P 17/06
A61P 19/02
A61P 21/00
A61P 25/00
A61P 29/00
A61P 31/10
A61P 31/12
A61P 35/00
A61P 37/02
A61P 37/06
A61P 37/08
C07C217/52
C07C217/62
// C07M 7:00

(21)Application number : 2003-001719

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 08.01.2003

(72)Inventor : NISHI TAKEHIDE

SHIMOZATO RYUICHI

NARA FUTOSHI

(30)Priority

Priority number : 2002004445 Priority date : 11.01.2002 Priority country : JP

(54) BENZENE RING COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a benzene ring compound having excellent immunosuppressing action,

a pharmaceutically permissible salt of the same and an ester or a derivative of the same.

SOLUTION: The benzene ring compound is expressed by general formula (I) (wherein R1 expresses an alkyl; R2 expresses a cycloalkyl, an aryl or the like; X expresses an ethynylene group or an arylene group; Y expresses O, 1-6C alkylene or the like; n expresses 1-6 integer). The pharmaceutically allowable salt and the ester or other derivatives of the same are claimed.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-267936

(P2003-267936A)

(43) 公開日 平成15年9月25日 (2003.9.25)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード [*] (参考)
C 0 7 C 215/28		C 0 7 C 215/28	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/137		A 6 1 K 31/137	4 H 0 0 6
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
1/16		1/16	
3/10		3/10	

審査請求 未請求 請求項の数23 O L (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-1719(P2003-1719)	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成15年1月8日 (2003.1.8)	(72) 発明者	西 剛秀 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2002-4445(P2002-4445)	(72) 発明者	下里 隆一 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平成14年1月11日 (2002.1.11)	(74) 代理人	100081400 弁理士 大野 彰夫 (外3名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

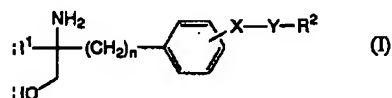
(54) 【発明の名称】 ベンゼン環化合物

(57) 【要約】

【課題】本発明は、優れた免疫抑制作用を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を提供する。

【解決手段】一般式 (I)

【化1】

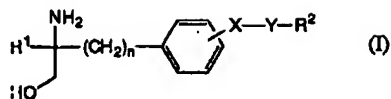


【式中、R¹は、低級アルキル基；R²は、シクロアルキル基、アリール基等；Xは、エチニレン基又はアリーレン基；Yは、酸素原子、C₁-C₆アルキレン基等；nは、1乃至6の整数】を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)

【化1】



【式中、

R¹は、低級アルキル基であり、

R²は、シクロアルキル基、アリール基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基又は置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基を示し、

Xは、エチニレン基又はアリーレン基を示し、

Yは、酸素原子、C₁-C₆アルキレン基又は炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有するC₁-C₆アルキレン基を示し、

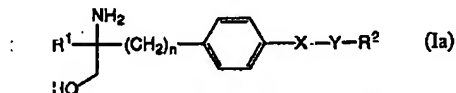
nは、1乃至6の整数を示し、

置換基群aは、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、低級脂肪族アシル基、シアノ基及びニトロ基から選択される基を示し、

置換基群bは、シクロアルキル基、アリール基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基及び置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基から選択される基を示す。]を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

【請求項2】請求項1において、式(Ia)

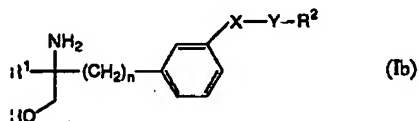
【化2】



【式中、R¹、R²、X、Y及びnは、請求項1において定義されたものと同意義を示す。]を有するベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項3】請求項1において、式(Ib)

【化3】



【式中、R¹、R²、X、Y及びnは、請求項1において定義されたものと同意義を示す。]を有するベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項4】請求項1乃至3から選択されるいずれか1項において、

R¹が、C₁-C₄アルキル基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項5】請求項1乃至3から選択されるいずれか1

項において、

R¹が、C₁-C₂アルキル基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】請求項1乃至3から選択されるいずれか1項において、

R¹が、メチル基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項7】請求項1乃至6から選択されるいずれか1項において、

R²が、シクロアルキル基、アリール基、又は、1乃至3個置換されたシクロアルキル基若しくはアリール基

(該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級脂肪族アシル基、シクロアルキル基及びアリール基から成る群から選択される基である。)であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項8】請求項1乃至6から選択されるいずれか1項において、

R²が、シクロアルキル基、アリール基、又は、1乃至3個置換されたアリール基(該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級脂肪族アシル基、シクロアルキル基及びアリール基から成る群から選択される基である。)であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項9】請求項1乃至6から選択されるいずれか1項において、

R²が、シクロアルキル基、アリール基、又は、1乃至3個置換されたアリール基(該置換基は、ハロゲン原子、C₁-C₄アルキル基、ハロゲンC₁-C₄アルキル基、C₁-C₂アルコキシ基、C₁-C₂アルキルチオ基、C₂-C₃低級脂肪族アシル基及びシクロアルキル基から成る群から選択される基である。)であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項10】請求項1乃至6から選択されるいずれか1項において、

R²が、C₅-C₆シクロアルキル基、フェニル基、又は、1個置換されたフェニル基(該置換基は、ハロゲン原子、C₁-C₂アルキル基、ハロゲンC₁-C₂アルキル基及びC₅-C₆シクロアルキル基から成る群から選択される基である。)であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項11】請求項1乃至6から選択されるいずれか1項において、

R²が、C₅-C₆シクロアルキル基、フェニル基、又は、1個置換されたフェニル基(該置換基は、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びシクロヘキシル基から成る群から選択される基である。)であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項12】請求項1乃至6から選択されるいずれか

1項において、

R^2 が、シクロヘキシル、フェニル、3-メチルフェニル又は4-メチルフェニル基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項13】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、

Xが、エチニレン基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項14】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、

Xが、アリーレン基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項15】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、

Xが、1, 3-フェニレン又は1, 4-フェニレン基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項16】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、

Yが、酸素原子であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項17】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、

Yが、 C_1-C_4 アルキレン基又は炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有する C_1-C_4 アルキレン基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項18】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、

Yが、 C_2-C_3 アルキレン基又は炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有する C_1-C_2 アルキレン基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項19】請求項1乃至17から選択されるいずれか1項において、

Yが、 C_2-C_3 アルキレン基、又は、式 $-O-CH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 若しくは $-(CH_2)_2-O-$ を有する基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項20】請求項1乃至17から選択されるいずれか1項において、

Yが、トリメチレン基、又は、式 $-CH_2-O-$ 若しくは $-(CH_2)_2-O-$ を有する基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項21】請求項1乃至20から選択されるいずれか1項において、

nが、2又は3であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項22】請求項1乃至20から選択されるいずれか1項において、

nが、2であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項23】請求項1において、

2-アミノ-4-[4-(5-シクロヘキシルペンター-1-イニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール、2-アミノ-4-[4-(5-フェニルペンター-1-イニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-[4-{3-(3-メチルフェノキシ)-1-プロピニル}フェニル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-[4-{3-(4-メチルフェノキシ)-1-プロピニル}フェニル]ブタン-1-オール、2-アミノ-4-[4-{3-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-1-プロピニル}フェニル]-2-メチルブタン-1-オール及び2-アミノ-4-[4-(4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチニル)フェニル]-2-メチル-1-ブタノールより選択されるいずれか1つの化合物又はその薬理上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた免疫抑制作用を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、リウマチやその他の自己免疫疾患等の免疫関連病の治療においては、異常な免疫反応によって生じる炎症反応に対してステロイドなどの抗炎症薬が使用されてきた。しかしながらこれらは対症療法であり根本的治療法ではない。

【0003】また、糖尿病、腎炎の発症においても免疫系の異常が関与することは報告されているが[Kidney International, 51, 94(1997); Journal of Immunology, 157, 4691(1996)]、その異常を改善するような薬剤の開発には至っていない。

【0004】一方、免疫応答を抑制する方法の開発は、臓器及び細胞移植における拒絶反応を防いだり、種々の自己免疫疾患を治療及び予防する上でも極めて重要である。しかしながら、シクロスポリンA(CsA)やタクロリムス(TRL)等の従来知られている免疫抑制剤は、腎臓及び肝臓に対して毒性を示すことが知られており、そのような副作用を軽減するために、ステロイド類を併用するなどの治療が広く用いられてきたが、必ずしも副作用を示すことなく十分な免疫抑制効果を発揮するには至っていないのが現状である。

【0005】このような背景から、毒性が低く、優れた免疫抑制作用を有するベンゼン環化合物を見出すことが試みられている。

【0006】免疫抑制剤としては、例えば、WO94/08943号公報(EP627, 406号公報)、WO96/06068号公報、WO98/45249号公報に記載の化合物が知られている。しかしながら、いずれの公報にも、本発明の化合物は開示されていない。

【0007】また、免疫抑制剤の併用については、免疫

抑制剤であるFTY-720と、サイクロスポリンA又はタクロリムスとを併用する発明が、特開平11-80026号公報(US6,004,565号公報)に開示されている。

【0008】

【特許文献1】WO94/08943号公報(EP627406号公報)

【特許文献2】WO96/06068号公報

【特許文献3】WO98/45249号公報

【特許文献4】特開平11-80026号公報(US6,004,565号公報)

【非特許文献1】Kidney International, vol.51, 94(1997); Journal of Immunology, vol.157, 4691(1996)

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、免疫抑制作用を有する誘導体について鋭意研究を行った結果、本発明のベンゼン環化合物(I)、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体が、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有し、全身性エリトマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、Chron病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性肝炎、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、自己免疫性水疱症、尋常性乾癬、血管炎症群、Wegener肉芽腫、ぶどう膜炎、特発性間質性肺炎、Goodpasture症候群、サルコイドーシス、アレルギー性肉芽腫性血管炎、気管支喘息、心筋炎、心筋症、大動脈炎症候群、心筋梗塞後症候群、原発性肺高血圧症、微小変換型ネフローゼ、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巣状糸球体硬化症、半月体形成性腎炎、重症筋無力症、炎症性ニューロパチー、アトピー性皮膚炎、慢性光線性皮膚炎、急性多発性関節炎、Sydenham舞蹈病、全身性硬化症、成人発症糖尿病、インスリン依存性糖尿病、若年性糖尿病、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、劇症肝炎、ウイルス性肝炎、GVHD、各種臓器移植での拒絶反応、接触皮膚炎、敗血症等の自己免疫疾患又はその他免疫関連疾患(好適には、慢性関節リウマチ又は各種臓器移植での拒絶反応)の治療剤又は予防剤として有用であることを見出した。

【0010】また、本発明者らは、特定の群より選択される少なくとも一つの免疫抑制剤と、前記一般式(I)を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体よりなる群から選択される少なくとも一つの化合物とからなる医薬組成物が、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有し、該組成物中に含有される免疫抑制剤のいずれの薬理効果をも増強して発揮し、かつ該免疫抑制剤単独では持ちうる副作用も低減させ、上記自己免疫疾患又はその他免疫関連疾患(好適

には、慢性関節リウマチ又は各種臓器移植での拒絶反応)の治療剤又は予防剤として有用であることを見出した。

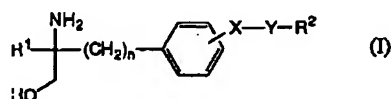
【0011】従って、本発明は、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体又はそれらを有効成分として含有する医薬組成物を提供する。

【0012】

【課題を解決するための手段】(1) 本発明のベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体は、下記一般式(I)

【0013】

【化4】

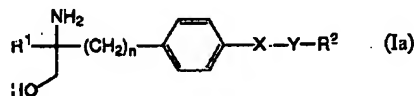


【0014】[式中、R¹は、低級アルキル基であり、R²は、シクロアルキル基、アリール基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基又は置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基を示し、Xは、エチニレン基又はアリーレン基を示し、Yは、酸素原子、C₁-C₆アルキレン基又は炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有するC₁-C₆アルキレン基を示し、nは、1乃至6の整数を示し、置換基群aは、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、低級脂肪族アシル基、シアノ基及びニトロ基から選択される基を示し、置換基群bは、シクロアルキル基、アリール基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基及び置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基から選択される基を示す。]

【0015】上記において、好適には、(2) (1)において、式(Ia)

【0016】

【化5】

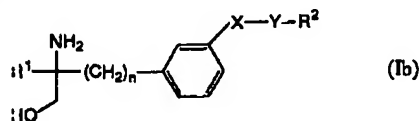


【0017】[式中、R¹、R²、X、Y及びnは、請求項1において定義されたものと同意義を示す。]を有するベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、

(3) (1)において、式(Ib)

【0018】

【化6】



【0019】[式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 及び n は、請求項1において定義されたものと同意義を示す。]を有するベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、

(4) (1)乃至(3)から選択されるいずれか1項において、 R^1 が、 C_1 – C_4 アルキル基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(5) (1)乃至(3)から選択されるいずれか1項において、 R^1 が、 C_1 – C_2 アルキル基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(6) (1)乃至(3)から選択されるいずれか1項において、 R^1 が、メチル基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、

(7) (1)乃至(6)から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、シクロアルキル基、アリール基、又は、1乃至3個置換されたシクロアルキル基若しくはアリール基(該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級脂肪酸シル基、シクロアルキル基及びアリール基から成る群から選択される基である。)であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(8) (1)乃至(6)から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、シクロアルキル基、アリール基、又は、1乃至3個置換されたアリール基(該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級脂肪酸シル基、シクロアルキル基及びアリール基から成る群から選択される基である。)であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(9) (1)乃至(6)から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、シクロアルキル基、アリール基、又は、1乃至3個置換されたアリール基(該置換基は、ハロゲン原子、 C_1 – C_4 アルキル基、ハロゲノ C_1 – C_4 アルキル基、 C_1 – C_2 アルコキシ基、 C_1 – C_2 アルキルチオ基、 C_2 – C_3 低級脂肪酸シル基及びシクロアルキル基から成る群から選択される基である。)であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(10) (1)乃至(6)から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、 C_5 – C_6 シクロアルキル基、フェニル基、又は、1個置換されたフェニル基(該置換基は、ハロゲン原子、 C_1 – C_2 アルキル基、ハロゲノ C_1 – C_2 アルキル基及び C_5 – C_6 シクロアルキル基から成る群から選択される基である。)であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(11) (1)乃至(6)から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、 C_5 – C_6 シクロアルキル基、フェニル基、又は、1個置換されたフェニル基(該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びシクロヘキシル基から成る群から選択される基である。)であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(12) (1)乃至(6)から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、シクロヘキシル、フェニル、3-メチルフェニル又は4-メチルフェニル基で

あるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、

(13) (1)乃至(12)から選択されるいずれか1項において、 X が、エチニレン基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(14) (1)乃至(12)から選択されるいずれか1項において、 X が、アリーレン基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(15) (1)乃至(12)から選択されるいずれか1項において、 X が、1, 3-フェニレン又は1, 4-フェニレン基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(16) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、 Y が、

酸素原子であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(17) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、 Y が、 C_1 – C_4 アルキレン基又は炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有する C_1 – C_4 アルキレン基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(18) (1)乃至(15)から選択されるいずれか1項において、 Y が、 C_2 – C_3 アルキレン基又は炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有する C_1 – C_2 アルキレン基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(19) (1)乃至(17)から選択されるいずれか1項において、 Y が、 C_2 – C_3 アルキレン基、又は、式 $-O-CH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 若しくは $-(CH_2)_2-O-$ を有する基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(20) (1)乃至(17)から選択されるいずれか1項において、 Y が、トリメチレン基、又は、式 $-CH_2-O-$ 若しくは $-(CH_2)_2-O-$ を有する基であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(21) (1)乃至(20)から選択されるいずれか1項において、 n が、2又は3であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(22) (1)乃至(20)から選択されるいずれか1項において、 n が、2であるベンゼン環化合物又はその薬理上許容される塩、(23) (1)において、2-アミノ-4-〔4-(5-シクロヘキシルペント-1-イニル)フェニル〕-2-メチルブタン-1-オール、2-アミノ-4-〔4-(5-フェニルペント-1-イニル)フェニル〕-2-メチルブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチルブタン-4-〔4-〔3-(3-メチルフェノキシ)-1-プロピニル〕フェニル〕ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-〔4-〔3-(4-メチルフェノキシ)-1-プロピニル〕フェニル〕ブタン-1-オール、2-アミノ-4-〔4-〔3-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-1-プロピニル〕フェニル〕-2-メチルブタン-1-オール及び2-アミノ-4-〔4-(4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチニル)フェニル〕-2-メチル-1-ブタノールより選択されるいずれか1つの化合物又はその薬理上許容される塩を挙げることができる。

【0020】また、上記において(2)及び(3)、(4)乃至(6)、(7)乃至(12)、(13)乃至(15)、(16)乃至(20)並びに(21)乃至(22)から成る群から選択されるいずれか1項を任意に組み合わせた化合物も好適である。(24)更に、本発明は、T細胞のサイトカイン発現に関与する細胞内シグナルの伝達を阻害する作用を有する薬剤、免疫細胞中でのヌクレオシド合成を阻害する作用を有する薬剤、免疫細胞に対するサイトカインの作用を阻害し抗リウマチ作用を有する薬剤、DNA鎖の破壊又はDNAの合成障害により細胞死を引き起こすアルキル化剤、葉酸産生を抑制して核酸代謝を阻害する代謝拮抗剤、TNF- α 抑制作用を有する蛋白質製剤及び細胞内のステロイドレセプターに結合して複合体を形成し、染色体上の反応部位に結合することにより合成された蛋白質により免疫抑制作用を示すステロイドホルモン剤からなる群より選択される少なくとも一つの免疫抑制剤と、上記一般式(I)を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体からなる群より選択される少なくとも一つの化合物とからなる医薬組成物を提供する。

【0021】上記において、好適には、(25) 免疫抑制剤が、T細胞のサイトカイン発現に関与する細胞内シグナルの伝達を阻害する作用を有する薬剤(該薬剤は、サイクロスポリンA、タクロリムス、ラパマイシン、グスベリムス、エベロリムス、トレスベリムス、アニスベリムス、SDZ-281-240、ABT-281、チグデリムス、A-119435又は17-エチル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-[4-(2-フェニルヒドラジノカルボニルオキシ)-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルピニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトラロンである。)、免疫細胞中でのヌクレオシド合成阻害作用を有する薬剤(該薬剤は、ミゾリビン、アザチオプリン、ミコフェノール酸、レフルノマイド、メリメンボディブ、HMR-1279、TSK-204又はSP-100030である。)、免疫細胞に対するサイトカインの作用を阻害し抗リウマチ作用を有する薬剤(該薬剤は、T-614、アクタリット、サラゾスルファピリジン又はCDC-801である。)、DNA鎖の破壊又はDNAの合成障害により細胞死を引き起こすアルキル化剤(該アルキル化剤は、シクロフォスファミドである。)、葉酸産生を抑制して核酸代謝を阻害する代謝拮抗剤(該代謝拮抗剤は、メトトレキサートである。)、TNF- α 抑制作用を有する蛋白質製剤(該蛋白質製剤は、レミケード、エンブレル、ダクリズマブ、バシリキシマブ、アルムツズマブ、オマリズマブ、BMS-188667、CDP-571、イノリモマブ、ATM-027又はBTI-322である。)及び細胞内のステロ

イドレセプターに結合して複合体を形成し、染色体上の反応部位に結合することにより合成された蛋白質により免疫抑制作用を示すステロイドホルモン剤(該ステロイドホルモン剤は、プレドニゾロンである。)からなる群より選択される少なくとも一つの薬剤である(24)記載の医薬組成物、(26) 免疫抑制剤が、サイクロスポリンA、タクロリムス、ラパマイシン、レフルノマイド、メトトレキサート、レミケード及びエンブレルからなる群より選択される少なくとも一つの薬剤である(24)記載の医薬組成物を挙げることができる。

【0022】上記式中、R¹及び置換基群aの定義における「低級アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル又は2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には、C₁-C₄アルキル基であり、更に好適には、C₁-C₂アルキル基であり、最も好適には、メチル基である。

【0023】上記式中、R²及び置換基群bの定義における「シクロアルキル基」、R²の定義における「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基」並びに置換基群bの定義における「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基」のシクロアルキル部分は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチル又はインダニル基のような炭素数3乃至10個の飽和炭素環基であり、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していてもよく、好適には、C₅-C₆シクロアルキル基であり、最も好適には、シクロヘキシル基である。

【0024】上記式中、R²及び置換基群bの定義における「アリール基」、R²の定義における「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」並びに置換基群bの定義における「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」のアリール部分は、例えば、フェニル、インデニル又はナフチルのような炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基であり、好適には、フェニル又はナフチル基であり、最も好適には、フェニル基である。

【0025】上記式中、Xの定義における「アリーレン基」は、例えば、1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン又は1,4-ナフチレン基のような炭素数6乃至10個のアリーレン基であり、好適

には、フェニレン基であり、最も好適には、1, 3-フェニレン又は1, 4-フェニレン基である。

【0026】上記式中、Yの定義における「 C_1-C_6 アルキレン基」は、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、1-メチルエチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、1-メチルプロピレン、1, 1-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、3-メチルテトラメチレン、4-メチルテトラメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルペンタメチレン、2-メチルペンタメチレン、3-メチルペンタメチレン、4-メチルペンタメチレン、5-メチルペンタメチレン、1, 1-ジメチルテトラメチレン、2, 2-ジメチルテトラメチレン、3, 3-ジメチルテトラメチレン又は4, 4-ジメチルテトラメチレン基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基であり、好適には、 C_1-C_4 アルキレン基であり、より好適には、 C_2-C_3 アルキレン基であり、最も好適には、トリメチレン基である。

【0027】上記式中、Yの定義における「炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有する C_1-C_6 アルキレン基」は、上記「 C_1-C_6 アルキレン基」の鎖端若しくは鎖中に酸素原子を有する基であり、例えば、式 $-O-CH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$ 、 $-O-(CH_2)_4-$ 、 $-O-(CH_2)_5-$ 、 $-O-(CH_2)_6-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_5-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-(CH_2)_4-O-$ 、 $-(CH_2)_5-O-$ 又は $-(CH_2)_6-O-$ を有する基であり、好適には、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有する C_1-C_4 アルキレン基であり、更に好適には、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有する C_1-C_2 アルキレン基であり、より好適には、式 $-O-CH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 又は $-(CH_2)_2-O-$ を有する基であり、最も好適には、式 $-CH_2-O-$ 又は $-(CH_2)_2-O-$ を有する基である。

【0028】上記式中、置換基群aの定義における「ハロゲン原子」は、弗素、塩素、臭素又は沃素原子であり、好適には、弗素原子又は塩素原子であり、最も好適には、弗素原子である。

【0029】上記式中、置換基群aの定義における「ハロゲノ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」にハロゲン原子が置換した基を示し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル又は2, 2-ジブロモエチル基のようなハロゲノ C_1-C_6 アルキル基であり、好適には、ハロゲノ C_1-C_4 アルキル基であり、更に好適には、ハロゲノ C_1-C_2 アルキル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。

【0030】上記式中、置換基群aの定義における「低級アルコキシ基」は、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、2-エチルプロポキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ又は2, 3-ジメチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、好適には、 C_1-C_4 アルコキシ基であり、更に好適には、 C_1-C_2 アルコキシ基であり、最も好適には、メトキシ基である。

【0031】上記式中、置換基群aの定義における「低級アルキルチオ基」は、前記「低級アルキル基」が硫黄原子に結合した基を示し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ又は2, 3-ジメチルブチルチオ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基であり、好適には、 C_1-C_4 アルキルチオ基であり、更に好適には、 C_1-C_2 アルキルチオ基であり、最も好適には、メチルチオ基である。

【0032】上記式中、置換基群aの定義における「低級脂肪族アシル基」は、水素原子又は飽和若しくは不飽和の鎖状炭化水素基がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヒパロ

イル、ヘキサノイル、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル基のような炭素数1乃至7個の直鎖又は分枝鎖低級脂肪族アシル基であり、好適には、 C_2-C_3 低級脂肪族アシル基であり、最も好適には、アセチル基である。

【0033】上記において、 R^2 の定義における「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基」の具体例は、例えば、2-フルオロシクロプロピル、2-クロロシクロプロピル、2-若しくは3-フルオロシクロペンチル、2-若しくは3-クロロシクロペンチル、2-、3-若しくは4-フルオロシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-クロロシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-ブromoシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-ヨードシクロヘキシル、2-メチルシクロプロピル、2-エチルシクロプロピル、2-若しくは3-メチルシクロペンチル、2-若しくは3-エチルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-メチルシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-エチルシクロヘキシル、2-トリフルオロメチルシクロプロピル、2-若しくは3-トリフルオロメチルシクロプロピル、2-若しくは3-トリフルオロメチルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-トリフルオロメチルシクロヘキシル、2-メトキシシクロプロピル、2-若しくは3-メトキシシクロプロピル、2-若しくは3-メトキシシクロペンチル、2-、3-若しくは4-メトキシシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-エトキシシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-プロポキシシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-イソプロポキシシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-(1-エチルプロポキシ)シクロヘキシル、2-、3-若しくは4-(2-エチルプロポキシ)シクロヘキシル、2-ヒドロキシシクロプロピル、2-若しくは3-ヒドロキシシクロペンチル、2-、3-若しくは4-ヒドロキシシクロヘキシル、2-ホルミルシクロプロピル、2-若しくは3-ホルミルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-ホルミルシクロヘキシル、2-アセチルシクロプロピル、2-若しくは3-アセチルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-アセチルシクロヘキシル、2-シアノシクロプロピル、2-若しくは3-シアノシクロペンチル、2-、3-若しくは4-シアノシクロヘキシル、2-ニトロシクロプロピル、2-若しくは3-ニトロシクロペンチル、2-、3-若しくは4-ニトロシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-シクロヘキシルシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-フェニルシクロヘキシル、3、4-ジフルオロシクロヘキシル、3、4-ジクロロシクロヘキシル、2、3-ジメトキシシクロヘキシル、3、4-ジメトキシシクロヘキシル、3、5-ジメトキシシクロヘキシル又は3、4、5-トリメトキシシクロヘキシル基であり、好適には、1乃至3個置換されたシクロアルキル基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アル

キル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級脂肪族アシル基、シクロアルキル基及びアリール基から成る群から選択される基である。）であり、更に好適には、1乃至3個置換されたシクロアルキル（該置換基は、ハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_2 アルコキシ基、 C_1-C_2 アルキルチオ基、 C_2-C_3 低級脂肪族アシル基及びシクロアルキル基から成る群から選択される基である。）であり、より好適には、1個置換された C_5-C_6 シクロアルキル基（該置換基は、ハロゲン原子、 C_1-C_2 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_2 アルキル基及び C_5-C_6 シクロアルキル基から成る群から選択される基である。）であり、最も好適には、1個置換された C_5-C_6 シクロアルキル基（該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びシクロヘキシル基から成る群から選択される基である。）である。

【0034】上記において、 R^2 の定義における「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」の具体例は、例えば、2-、3-若しくは4-フルオロフェニル、2-、3-若しくは4-クロロフェニル、2-、3-若しくは4-ブromoフェニル、2-、3-若しくは4-ヨードフェニル、2-、3-若しくは4-メチルフェニル、2-、3-若しくは4-エチルフェニル、2-、3-若しくは4-プロピルフェニル、2-、3-若しくは4-ブチルフェニル、2-、3-若しくは4-ペンチルフェニル、2-、3-若しくは4-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-若しくは4-メトキシフェニル、2-、3-若しくは4-エトキシフェニル、2-、3-若しくは4-プロポキシフェニル、2-、3-若しくは4-イソプロポキシフェニル、2-、3-若しくは4-ブトキシフェニル、2-、3-若しくは4-(1-エチルプロポキシ)フェニル、2-、3-若しくは4-(2-エチルプロポキシ)フェニル、2-、3-若しくは4-メチルチオフェニル、2-、3-若しくは4-エチルチオフェニル、2-、3-若しくは4-ヒドロキシフェニル、2-、3-若しくは4-ホルミルフェニル、2-、3-若しくは4-シアノフェニル、2-、3-若しくは4-ニトロフェニル、2-、3-若しくは4-シクロペンチルフェニル、2-、3-若しくは4-シクロヘキシルフェニル、2-、3-若しくは4-ビフェニル、2、4-ジフルオロフェニル、3、4-ジフルオロフェニル、3、5-ジフルオロフェニル、2、4-ジクロロフェニル、3、4-ジクロロフェニル、3、5-ジクロロフェニル、3、4-ジブromoフェニル、2、3-ジメチルフェニル、3、4-ジメチルフェニル、3、5-ジメチルフェニル、2、3-ジメトキシフェニル、3、4-ジメトキシフェニル、3、5-ジメトキシフェニル、3、4、5-トリメトキシフェニル

ル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、4-メチル-2-メトキシフェニル、6-フルオロ-4-メチル-2-メトキシフェニル、5-フルオロインデン-3-イル、5-フルオロインデン-3-イル、5-メチルインデン-3-イル、5-メトキシインデン-3-イル、5-フルオロインデン-2-イル、5-クロロインデン-2-イル、5-メチルインデン-2-イル、5-メトキシインデン-2-イル、5-ヒドロキシインデン-3-イル、5-ニトロインデン-3-イル、5-シクロヘキシルインデン-3-イル、5-フェニルインデン-3-イル、5-フェノキシインデン-3-イル、5-ベンジルオキシインデン-3-イル、5-フェニルチオインデン-3-イル、5-ヒドロキシインデン-2-イル、5-ニトロインデン-2-イル、5-シクロヘキシルインデン-2-イル、5-フェニルインデン-2-イル、5-フルオロナフタレン-2-イル、5-フルオロナフタレン-2-イル、5-メチルナフタレン-2-イル、5-メトキシナフタレン-2-イル、5-フルオロナフタレン-1-イル、5-フルオロナフタレン-1-イル、5-メチルナフタレン-1-イル、5-メトキシナフタレン-1-イル、5-ヒドロキシナフタレン-2-イル、5-ニトロナフタレン-2-イル、5-シクロヘキシルナフタレン-2-イル、5-フェニルナフタレン-2-イル、5-フェノキシナフタレン-2-イル、5-ベンジルオキシナフタレン-2-イル、5-フェニルチオナフタレン-2-イル、5-ヒドロキシナフタレン-1-イル、5-ニトロナフタレン-1-イル、5-シクロヘキシルナフタレン-1-イル又は5-フェニルナフタレン-1-イル基であり、好適には、1乃至3個置換されたアリール基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級脂肪族アシル基、シクロアルキル基及びアリール基から成る群から選択される基である。）であり、より好適には、1乃至3個置換されたアリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲン C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_2 アルコキシ基、 C_1-C_2 アルキルチオ基、 C_2-C_3 低級脂肪族アシル基及びシクロアルキル基から成る群から選択される基である。）であり、更に好適には、1個置換されたフェニル基（該置換基は、ハロゲン原子、 C_1-C_2 アルキル基、ハロゲン C_1-C_2 アルキル基及び C_5-C_6 シクロアルキル基から成る群から選択される基である。）であり、更に好適には、1個置換されたフェニル基（該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びシクロヘキシル基から成る群から選択される基である。）であり、最も好適には、3-メチルフェニル又は4-メチルフェニル基である。

【0035】また、本発明の上記一般式（I）を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体から選択される少なくとも一つ

の化合物と、T細胞のサイトカイン発現に関与する細胞内シグナルの伝達を阻害する作用を有する薬剤、免疫細胞中でのヌクレオシド合成を阻害する作用を有する薬剤、免疫細胞に対するサイトカインの作用を阻害し抗リウマチ作用を有する薬剤、DNA鎖の破壊又はDNAの合成障害により細胞死を引き起こすアルキル化剤、葉酸産生を抑制して核酸代謝を阻害する代謝拮抗剤、TNF- α 抑制作用を有する蛋白質製剤及び細胞内のステロイドレセプターに結合して複合体を形成し、染色体上の反応部位に結合することにより合成された蛋白質により免疫抑制作用を示すステロイドホルモン剤からなる群より選択される少なくとも一つの免疫抑制剤とからなる医薬組成物は、毒性が低く、優れた免疫抑制作用を示す。

【0036】本発明の上記医薬組成物の有効成分である「免疫抑制剤」は、免疫反応の進行を防止あるいは阻害する薬剤であり、免疫抑制作用を有する化合物で、作用機序に基づき、以下の群に分類される。

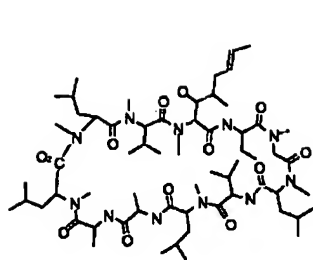
（1）T細胞のサイトカイン発現に関与する細胞内シグナルの伝達を阻害する作用を有する薬剤であり、細胞内シグナルの伝達を阻害することにより、サイトカインの産生を阻害するようなもの、及びサイトカインシグナルが免疫細胞に作用するのを阻害するものが含まれる。そのようなT細胞のサイトカイン発現に関与する細胞内シグナルの伝達を阻害する作用を有する薬剤としては、例えば、US4,117,118号公報にS7481/F-1として記載される化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、サイクロスポリンA (cyclosporin A) であり、その化学名は、シクロ[3-ヒドロキシ-4-メチル-2-(メチルアミノ)-6-オクテノイル]-2-アミノブチリル-メチルグリシル-メチル-ロイシル-バリル-メチル-ロイシル-アラニル-アラニル-メチル-ロイシル-メチル-ロイシル-メチル-バリルである。〕、EP184,162号公報に記載された一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、タクロリムス (tacrolimus) であり、その化学名は、17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトロンである。〕、US3,929,992号公報にラパマイシン (rapamycin) として記載される化合物〔その化学名は、9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-ヘキサデカヒドロ-9,27-ジヒドロキシ-3-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルエチル]-10,21-ジメトキシ-6,8,12,14,20,26-ヘキサメチル-23,27-エポキシ-3H-ピリド[2,1-c][1,4]オキサアザシクロヘントリアコンチン-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-ペントンである。〕、EP94,632号公報（特開昭58-621

52号公報)に記載された一般式(II)を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、グスペリムス(gusperimus)であり、その化学名は、N-[4-(3-アミノプロピル)アミノブチル]カルバモイルヒドロキシメチル-7-グアニジノヘプタンアミドであり、本発明のグスペリムスはその薬理上許容される塩(塩酸塩)も含有する。)、US5,912,253号公報に記載された式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、エベロリムス(everolimus)であり、その化学名は、9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-ヘキサデカヒドロ-9,27-ジヒドロキシ-3-[2-[4-ヒドロキシエトキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-10,21-ジメトキシ-6,8,12,14,20,26-ヘキサメチル-23,27-エポキシ-3H-ピリド[2,1-c][1,4]アザシクロヘントリアコンチン-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-ペントンである。)、EP600,762号公報に記載された式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、トレスペリムス(tresperimus)であり、その化学名は、2-[4-(3-アミノプロピルアミノ)ブチル]アミノカルボニルオキシ-N-[6-(アミノイミノメチルアミノヘキシル)アセトアミドであり、本発明のトレスペリムスはその薬理上許容される塩も含有する。)、Int.J.Immunopharmacol. vol.21(5)349-358(1999)にLF15-0195として記載される化合物[アニスペリムス(anisperimus)とも呼ばれ、その化学名は、[(6-グアニジノヘキシル)カルバモイル]メチル[4-(3-アミノブチル)アミノブチル]カルバメートである。)、EP626,385号公報(特許3076724号公報又は米国特許第5,493,019号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、SDZ-281-240であり、その化学名は、17-エチル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトロンであり、本発明のSDZ

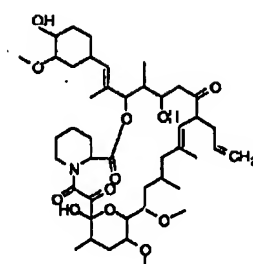
-281-240はその薬理上許容される塩も含有する。)、WO93/04680号公報(EP642,516号公報)に記載された一般式(VII)を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、ABT-281であり、その化学名は、17-エチル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-テトラゾリル-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトロンである。)、EP414,632号公報に記載された一般式(A)を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、チグデリムスであり、その化学名は、シクロ[[3-ヒドロキシ-4-メチル-2-(メチルアミノ)-6-オクテノイル]-L-2-アミノブチル-N-メチルグリシル-N-メチル-L-ロイシル-L-バリル-N-メチル-L-ロイシル-L-アラニル-[3-0-(2-ヒドロキシエチル)-D-セリル]-N-メチル-L-ロイシル-N-メチル-L-ロイシル-N-メチル-L-バリル]である。)、WO97/11080号公報に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、A-119435であり、その化学名は、17-エチル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-(アセチルアミノアセチルチオ)-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトロンである。)、又はBioorg. Med. Chem. Lett. vol.9(2),227-232(1999)に記載された17-エチル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-(2-フェニルヒドラジノカルボニルオキシ)-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトロンを挙げることができる。次に、代表的化合物の平面式を示す。

【0037】

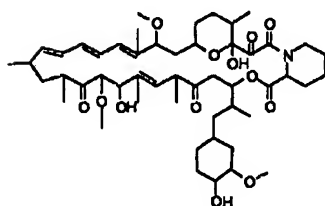
【化7】



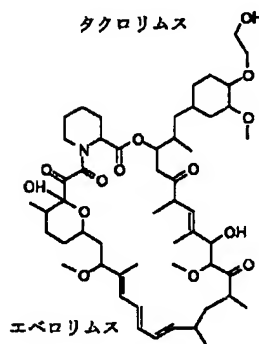
サイクロスポリンA



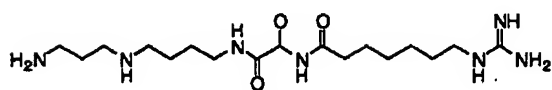
タクロリムス



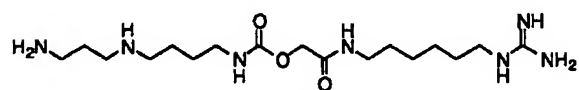
ラパマイシン



エベロリムス



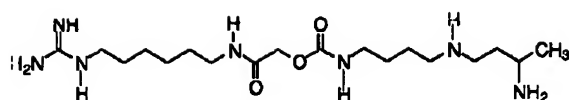
グスペリムス



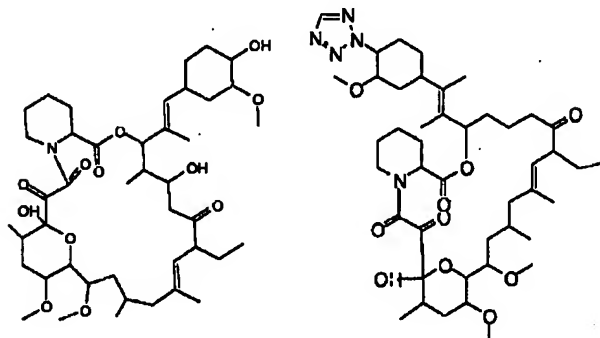
トレスペリムス

【0038】

【化8】

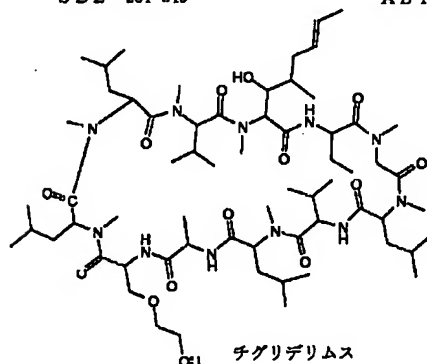


アニスペリムス



SDZ-281-240

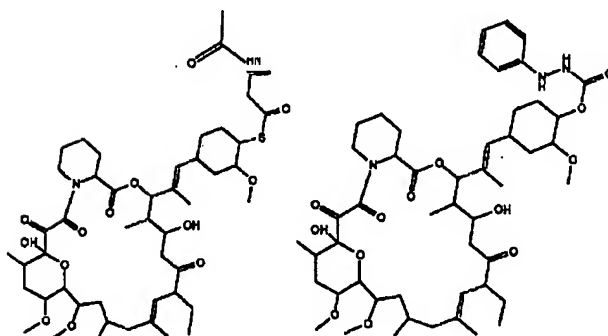
ABT-281



テグリデリムス

【0039】

【化9】



A-119435

17- エチル- 1, 14- ジヒドロキシ- 12- [2-
[4- (2-フェニルヒドロキシ)カルボニルオキシ-
3- メトキシシクロヘキシル]- 1-
メチルピニル] 23, 26- ジメトキシ-
13, 19, 21, 27- テトラメチル- 11, 28-
ジメチル- 4- アザトリシクロ [22.3.1.0^{4,9}]
オクタロス- 18- エン- 2, 3, 10, 16- ナトロン

【0040】(2) 免疫細胞中でのヌクレオシド合成を阻害する作用を有する薬剤であり、免疫細胞中でヌクレオシド合成を阻害することにより、リンパ球の増殖を抑制し、非特異的な免疫抑制作用を示す。そのような免疫細胞中でのヌクレオシド合成を阻害する作用を有する薬剤としては、例えば、US3, 888, 843号公報の請求項1に記載された化学構造式を有する化合物(ミゾリビンであり、その化学名は、5-ヒドロキシ-1-β-

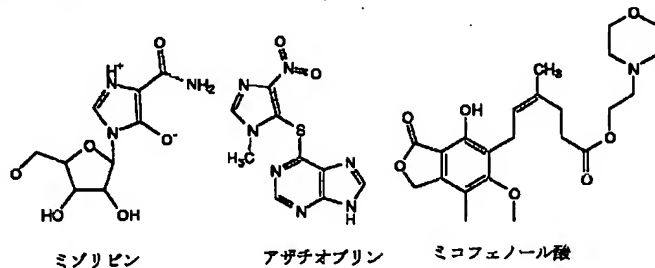
D-リボフラノシル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドである。)、US3, 056, 785号公報の請求項7に記載された一般式を有する化合物又はその薬理上許容される塩[好適には、アザチオプリンであり、その化学名は、6-[(1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル)チオ]-1H-プリンであり、本発明のアザチオプリンには、その薬理上許容される塩(塩酸塩)も含まれる。]、EP281, 713号公報

(US4,753,935号公報)に記載された一般式(A)を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、ミコフェノール酸であり、その化学名は、6-(1,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-7-メチル-3-オキソ-5-イソベンゾフラニル)-4-メチル-(4E)-ヘキセン酸 2-(4-モルフォリニル)エチル エステルである。〕、EP13376号公報(特開昭62-72614号公報又はUS4,284,786号公報)に記載された式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、レフルノマイドであり、その化学名は、5-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソオキサゾールカルボキサミドである。〕、WO97/40028号公報に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、メリメンボディブ(merimempodib)であり、その化学名は、[[3-[[[3-メトキシ-4-(5-オキサゾリル)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]フェニル]メチル]カルバミン酸 (3s)-テトラヒドロ-3-フラニル エステルである。〕、FR2,727,628号公報に記載された一般式(I)を

有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、HMR-1279であり、その化学名は、 α -シアノ-N-(4-シアノフェニル)- β -オキソ-シクロプロパンプロパンアミドである。〕、WO93/22286号公報(日本特許2928385号公報、EP601191号公報又はUS5,371,225号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、TSK-204であり、その化学名は、6,7-ジヒドロ-10-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-b]キノリン-8-カルボン酸である。〕、又はEP569,912号(公報特開平6-32784号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、SP-100030であり、その化学名は、2-クロロ-N-[3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシアミドである。〕を挙げることができる。次に、代表的な化合物の平面式を示す。

【0041】

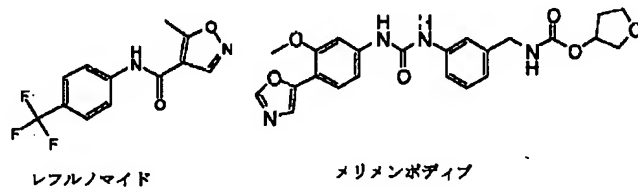
【化10】



ミゾリビン

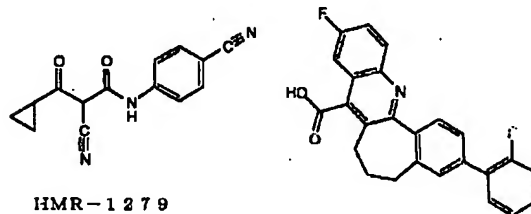
アザチオプリン

ミコフェノール酸



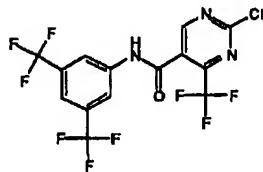
レフルノマイド

メリメンボディブ



HMR-1279

TSK-204



SP-100030

【0042】(3)免疫細胞に対するサイトカインの作

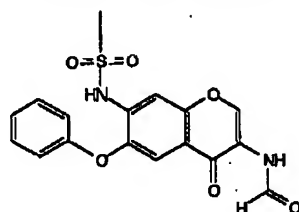
用を阻害し抗リウマチ作用を有する薬剤であり、サイト

カインの産生抑制の他にリンパ球増殖抑制や免疫グロブリン産生抑制作用を併せ持ち、さらに、該薬剤には、T細胞増殖抑制作用、NK細胞活性抑制、TNF受容体拮抗作用等も有する化合物も含まれる。そのような免疫細胞に対するサイトカインの作用を阻害し抗リウマチ作用を有する薬剤としては、例えば、特開平2-49778号公報の特許請求の範囲第(1)項に記載された一般式を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、T-614であり、その化学名は、N-[3-ホルミルアミノ-4-オキソ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミドである。)、US4,720,506号公報に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、アクタリット(actarit)であり、その化学名は、4-

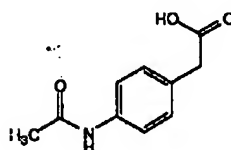
(アセチルアミノ)ベンゼン酢酸である。)、US2,396,145号公報の特許請求の範囲第1項に記載される一般式を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、サラゾスルファピリジン(salazosulfa pyridine)であり、その化学名は、5-[[p-(2-ピリジルスルファモイル)-フェニル]アゾ]サルチル酸である。)、又はWO97/23457号公報に記載された一般式(I)を有する化合物[好適には、CDC-801であり、その化学名は、3-フタルイミド-3-(3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアミドである。]を挙げることができる。次に、代表的化合物の平面式を示す。

【0043】

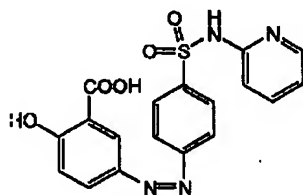
【化11】



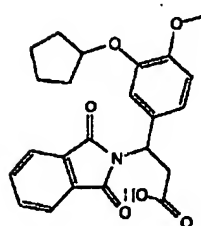
T-614



アクタリット



サラゾスルファピリジン

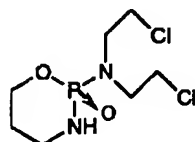


CDC-801

【0044】(4) DNA鎖の破壊又はDNAの合成障害により細胞死を引き起こすアルキル化剤であり、このような薬剤としては、例えば、US3,018,302号公報に記載された一般式(IIIa)を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、シクロフォスファミドであり、その化学名は、N,N'-ビス-(2-クロロエチル)テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスフォリン-2-アミン 2-オキサイドである。)を挙げることができる。

【0045】

【化12】

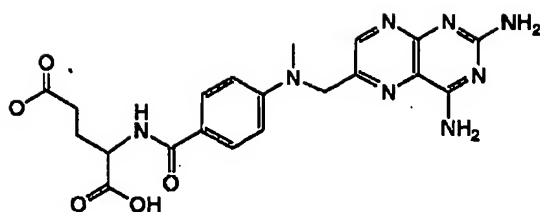


【0046】(5) 葉酸産生を抑制して核酸代謝を阻害

する代謝拮抗剤であり、ジヒドロ葉酸レダクターゼと結合し、核酸成分の合成に不可欠なテトラヒドロ葉酸産生を抑制することにより、核酸代謝を阻害する作用を有する。そのような葉酸産生を抑制して核酸代謝を阻害する代謝拮抗剤としては、例えば、US2,512,572号公報の請求項1に記載された一般式を有する化合物又はその薬理上許容される塩(好適には、メトトレキセートであり、その化学名は、N-[4-[[2,4-ジアミノ-6-アテリジニル]メチル]メチルアミノ]ベンゾイル-L-グルタミン酸である。)を挙げることができる。

【0047】

【化13】



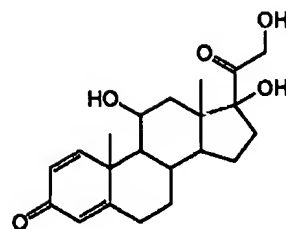
メトトレキサート

【0048】(6) TNF- α 抑制作用を有する蛋白質製剤であり、この蛋白質製剤の群には、血中TNF- α の中和作用やそのレセプターを介した細胞内へのTNF- α シグナルを阻害することにより、TNF- α の作用を抑制する化合物並びにIL-1レセプターアンタゴニスト、可溶性IL-1レセプター及び抗IL-6レセプター抗体が含まれる。そのようなTNF- α 抑制作用を有する蛋白質製剤としては、例えば、US5,656,272号公報及び Drugs, vol.59(6), 1341-1359 (2000)に記載されるレミケード (infliximab)、WO94/06,476号公報、US5,605,690号公報及びExpert Opin. Pharmacother., July vol.2(7), 1137-1148 (2001)に記載されるエンブレル (etanercept)、WO92/11018号公報、US5,530,101号公報及び N. Engl. J. Med., vol.338(3), 161-165 (1997)に記載されるダクリズマブ (daclizumab)、EP449,769号公報及び Clin. Pharmacol. Ther. Vol.64(1), 66-72 (1998)に記載されるバシリキシマブ (basiliximab)、WO89/07452号公報、US5,846,534号公報及び J. Clin. Oncol., vol.15(4), 1567-1574 (1997)に記載されるアルムツズマブ (alemtuzumab)、US5,965,709号公報及び Drugs vol.61(2), 253-60 (2001)に記載されるオマリズマブ (omalizumab)、EP613,944号公報及び J. Pharm. Sci., vol.84(12), 1488-1489 (1995)に記載されるBMS-188667、Arthritis-Rheum. Vol.37(9), Suppl., S295, (1994)に記載されるCDP-571、Transplant, June vol.55, 1320-1327 (1993)に記載されるイノリモマブ (inolimomab)、ATM-027及びBlood, Dec 1, vol.92(11), 4066-4071 (1998)に記載されるBTI-322を挙げることができる。

(7) 細胞内のステロイドレセプターに結合して複合体を形成し、染色体上の反応部位に結合することにより合成された蛋白質により免疫抑制作用を示すステロイドホルモン剤であり、そのような薬剤として、例えば、プレドニゾロン (その化学名は、1,4-プレグナジエン-3,20-ジオン-11 β ,17 α -21トリオールである。)を挙げることができる。

【0049】

【化14】



プレドニゾロン

【0050】上記免疫抑制剤において、さらに好適には、サイクロスポリンA、タクロリムス、ラパマイシン、レフルノマイド、メトトレキサート、レミケード及びエンブレルを挙げることができる。

【0051】そのような免疫抑制剤において、好適には、T細胞のサイトカイン発現に関与する細胞内シグナルの伝達を阻害する作用を有する薬剤 (該薬剤は、サイクロスポリンA、タクロリムス、ラパマイシン、グスベリムス、エベロリムス、トレスベリムス、アニスベリムス、SDZ-281-240、ABT-281、チグデリムス、A-119435及び17-エチル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-[4-(2-フェニルヒドラジノカルボニルオキシ)-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトラオンである。)、免疫細胞中でのヌクレオシド合成阻害する作用を有する薬剤 (該薬剤は、ミゾリビン、アザチオプリン、ミコフェノール酸、レフルノマイド、メリメンボディン、HMR-1279、TSK-204及びSP-100030である。)、免疫細胞に対するサイトカインの作用を阻害し抗リウマチ作用を有する薬剤 (該薬剤は、T-614、アクタリット、サラゾスルファピリジン及びCDC-801である。)、DNA鎖の破壊又はDNAの合成障害により細胞死を引き起こすアルキル化剤 (該アルキル化剤は、シクロフォスファミドである。)、葉酸産生を抑制して核酸代謝を阻害する代謝拮抗剤 (該代謝拮抗剤は、メトトレキサートである。)、TNF- α 抑制作用を有する蛋白質製剤 (該蛋白質製剤は、レミケード、エンブレル、ダクリズマブ、バシリキシマブ、アルムツズマブ、オマリズマブ、BMS-188667、CDP-571、イノリモマブ、ATM-027及びBTI-322である。))並びに細胞内のステロイドレセプターに結合して複合体を形成し、染色体上の反応部位に結合することにより合成された蛋白質により免疫抑制作用を示すステロイドホルモン剤 (該ステロイドホルモン剤は、プレドニゾロンである。))からなる群より選択される少なくとも一つの薬剤であり、最も好適には、サイクロスポリンA、タクロリムス、ラパマイシン、レフルノマイド、メトトレキサート、レミケード及びエンブレルからなる群より選択される少なくとも一つの薬剤で

ある。

【0052】「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式(Ⅰ)を有するベンゼン環化合物及び／又は上記免疫抑制剤は、アミノ基のような塩基性の基を有し酸と反応させることにより、又、カルボキシ基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより得られる塩であり、以下の塩を包含する。

【0053】塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができ、更に好適には、ハロゲン化水素酸塩又は有機酸塩であり、最も好適には、塩酸塩又はマレイン酸塩を挙げることができる。

【0054】一方、酸性の基に基づく塩は、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、ヘーオクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ヒペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、更に好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩又はアルミニウム塩である。

【0055】本発明の一般式(Ⅰ)を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体及び／又は上記免疫抑制剤は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

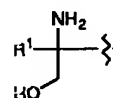
【0056】本発明の一般式(Ⅰ)を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体及び／又は上記免疫抑制剤は、その分

子内に不斉炭素原子が存在する場合、種々の異性体を有する。本発明の化合物及び上記免疫抑制剤においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

【0057】特に、本発明の一般式(Ⅰ)を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体は、その分子内に不斉炭素原子を有するので、光学異性体が存在する。本発明の化合物においては、光学異性体および光学異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(Ⅰ)で示されている。従って、本発明は光学異性体および光学異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。例えば、本発明の一般式(Ⅰ)を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体は、下記式

【0058】

【化15】



【0059】を有する。上記式中、アミノ基は不斉炭素原子に置換しているが、特にRの絶対配位を有する化合物が好適である。

【0060】上記における「エステル」とは、本発明の一般式(Ⅰ)を有する化合物は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「ヒドロキシ基のエステル」を挙げることができ、各々のエステル残基が「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるエステルをいう。

【0061】「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいう。

【0062】「ヒドロキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル、ヘナイコサノイルのようなアルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、ト

リフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのようなアルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「置換可低級脂肪族アシル基」(好適には、炭素数1乃至6個の低級脂肪族アシル基である。);ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-プロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「置換可芳香族アシル基」;メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ-低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」;テトラヒドロピラン-2-イル、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラン又はテトラヒドロチオピラン基」;テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラン又はテトラヒドロチオフラン基」;トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ-低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ-低級アルキルシリル基等の「シリル基」;メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」;1-エトキシエチル、1-

(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」;ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-プロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」;ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」;ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」であり、好適には、置換可低級脂肪族アシル基、置換可芳香族アシル基又はシリル基であり、最も好適には、シリル基である。

【0063】「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、「ヒドロキシ基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-

アセトキシペンチル、1-アロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ヒバロイルオキシペンチル、1-ヒバロイルオキシヘキシルのような1-（「低級脂肪族アシル」オキシ）「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような1-（「シクロアルキル」カルボニルオキシ）「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような1-（「芳香族アシル」オキシ）「低級アルキル基」等の1-（アシルオキシ）「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（メトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（メトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（メトキシカルボニル

オキシ）ペンチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）ペンチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）ヘキシル、1-（エトキシカルボニルオキシ）ヘキシルのような（低級アルコキシカルボニルオキシ）アルキル基；（5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、〔5-（4-メチルフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-メトキシフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-クロロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、（2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基；等の「カルボニルオキシ低級アルキル基」；フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」；前記「低級脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「燐酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基；1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；及び、ヒバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「1-（アシルオキシ）アルキルオキシカルボニル基」であり、好適には、1-（「低級脂肪族アシル」オキシ）「低級アルキル基」である。

【0064】「その他の誘導体」とは、本発明の化合物（I）が、アミノ基を有する場合、上記「薬理上許容される塩」及び上記「そのエステル」以外の誘導体に行うことができるので、その誘導体を示す。そのような誘導体としては、例えば、前記低級脂肪族アシル基、芳香族アシルアミノ基又は低級アルコキシカルボニル基がアミノ基に置換した基のようなアミド誘導体を挙げることができる。好適には、低級脂肪族アシルアミノ基である。

【0065】本発明の一般式（I）を有するベンゼン環化合物の具体例としては、例えば、下記表1に記載の化合物を挙げることができるが、本発明は、これらの化合物に限定されるものではない。

【0066】表中の略号は以下の通りである。

Ac	:	アセチル基
Et	:	エチル基
cHx	:	シクロヘキシル基
Me	:	メチル基
Ph	:	フェニル基
1, 3-Phy	:	1, 3-フェニレン基

1, 4-Phy

Pr

【0067】

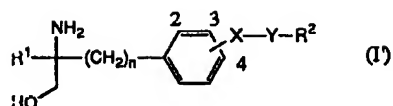
【表1】

【0068】

【化16】

1, 4-フェニレン基

プロピル基。



【0069】

Compd. No.	R ¹	n	-X-Y-R ²
1	Me	2	2-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx]
2	Me	2	2-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph]
3	Me	2	2-[-C≡C-CH ₂ -O-cHx]
4	Me	2	2-[-C≡C-CH ₂ -O-Ph]
5	Me	2	2-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-Me-Ph)]
6	Me	2	2-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Me-Ph)]
7	Me	2	2-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-cHx-Ph)]
8	Me	2	2-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Ph-Ph)]
9	Me	2	2-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-cHx]
10	Me	2	2-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-Ph]
11	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx]
12	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph]
13	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)]
14	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Me-Ph)]
15	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)]
16	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)]
17	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-cHx-Ph)]
18	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Ph-Ph)]
19	Me	2	3-[-C≡C-CH ₂ -O-cHx]
20	Me	2	3-[-C≡C-CH ₂ -O-Ph]
21	Me	2	3-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-F-Ph)]
22	Me	2	3-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-Me-Ph)]
23	Me	2	3-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Me-Ph)]
24	Me	2	3-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-CF ₃ -Ph)]
25	Me	2	3-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-cHx-Ph)]
26	Me	2	3-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Ph-Ph)]
27	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-cHx]
28	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-Ph]
29	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-F-Ph)]
30	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-Me-Ph)]
31	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-Me-Ph)]
32	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-CF ₃ -Ph)]
33	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-cHx-Ph)]
34	Me	2	3-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-Ph-Ph)]
35	Me	2	3-[-(1,3-Phy)-O-CH ₂ -cHx]
36	Me	2	3-[-(1,3-Phy)-O-CH ₂ -Ph]
37	Me	2	3-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -cHx]
38	Me	2	3-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -Ph]
39	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx]
40	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph]
41	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-F-Ph)]

42	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-F-Ph)]
43	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-Cl-Ph)]
44	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Cl-Ph)]
45	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-Me-Ph)]
46	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Me-Ph)]
47	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-CF ₃ -Ph)]
48	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-CF ₃ -Ph)]
49	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-MeO-Ph)]
50	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-Ph)]
51	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-MeS-Ph)]
52	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MeS-Ph)]
53	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-OH-Ph)]
54	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-OH-Ph)]
55	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-Ac-Ph)]
56	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Ac-Ph)]
57	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-CN-Ph)]
58	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-CN-Ph)]
59	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-NO ₂ -Ph)]
60	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-NO ₂ -Ph)]
61	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-CH ₃ -Ph)]
62	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-CH ₃ -Ph)]
63	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-Ph-Ph)]
64	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Ph-Ph)]
65	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -CH ₃]
66	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph]
67	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-F-Ph)]
68	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)]
69	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Cl-Ph)]
70	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-Ph)]
71	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Me-Ph)]
72	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)]
73	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Et-Ph)]
74	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)]
75	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-CF ₃ -Ph)]
76	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)]
77	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-MeO-Ph)]
78	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)]
79	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-MeS-Ph)]
80	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeS-Ph)]
81	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-OH-Ph)]
82	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-OH-Ph)]
83	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Ac-Ph)]
84	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Ac-Ph)]
85	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-CN-Ph)]
86	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CN-Ph)]
87	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-NO ₂ -Ph)]
88	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-NO ₂ -Ph)]
89	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-CH ₃ -Ph)]
90	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CH ₃ -Ph)]
91	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Ph-Ph)]

92	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Ph-Ph)]
93	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx]
94	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph]
95	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-F-Ph)]
96	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)]
97	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Cl-Ph)]
98	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)]
99	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)]
100	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)]
101	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -Ph)]
102	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)]
103	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)]
104	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)]
105	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-MeS-Ph)]
106	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-Ph)]
107	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-OH-Ph)]
108	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-OH-Ph)]
109	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Ac-Ph)]
110	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Ac-Ph)]
111	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-CN-Ph)]
112	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CN-Ph)]
113	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-NO ₂ -Ph)]
114	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-NO ₂ -Ph)]
115	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-cHx-Ph)]
116	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-Ph)]
117	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Ph-Ph)]
118	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Ph-Ph)]
119	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-cHx]
120	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-Ph]
121	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-F-Ph)]
122	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-F-Ph)]
123	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-Cl-Ph)]
124	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Cl-Ph)]
125	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-Me-Ph)]
126	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Me-Ph)]
127	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-Et-Ph)]
128	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Et-Ph)]
129	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-CF ₃ -Ph)]
130	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-CF ₃ -Ph)]
131	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-MeO-Ph)]
132	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-MeO-Ph)]
133	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-MeS-Ph)]
134	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-MeS-Ph)]
135	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-OH-Ph)]
136	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-OH-Ph)]
137	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-Ac-Ph)]
138	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Ac-Ph)]
139	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-CN-Ph)]
140	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-CN-Ph)]
141	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-NO ₂ -Ph)]

142	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-NO ₂ -Ph)]
143	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-cHx-Ph)]
144	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-cHx-Ph)]
145	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-Ph-Ph)]
146	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Ph-Ph)]
147	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-cHx]
148	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-Ph]
149	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-F-Ph)]
150	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-F-Ph)]
151	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-Cl-Ph)]
152	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-Cl-Ph)]
153	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-Me-Ph)]
154	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-Me-Ph)]
155	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-Et-Ph)]
156	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-Et-Ph)]
157	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-CF ₃ -Ph)]
158	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-CF ₃ -Ph)]
159	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-MeO-Ph)]
160	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-MeO-Ph)]
161	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-MeS-Ph)]
162	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-MeS-Ph)]
163	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-OH-Ph)]
164	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-OH-Ph)]
165	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-Ac-Ph)]
166	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-Ac-Ph)]
167	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-CN-Ph)]
168	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-CN-Ph)]
169	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-NO ₂ -Ph)]
170	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-NO ₂ -Ph)]
171	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-cHx-Ph)]
172	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-cHx-Ph)]
173	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-Ph-Ph)]
174	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(4-Ph-Ph)]
175	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-cHx]
176	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-Ph]
177	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-F-Ph)]
178	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-Ph)]
179	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-Cl-Ph)]
180	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-Cl-Ph)]
181	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-Me-Ph)]
182	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-Ph)]
183	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-CF ₃ -Ph)]
184	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -Ph)]
185	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeO-Ph)]
186	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-Ph)]
187	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeS-Ph)]
188	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeS-Ph)]
189	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-OH-Ph)]
190	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-OH-Ph)]
191	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-Ac-Ph)]

192	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-Ac-Ph)]
193	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-CN-Ph)]
194	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-CN-Ph)]
195	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-NO ₂ -Ph)]
196	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-NO ₂ -Ph)]
197	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-cHx-Ph)]
198	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-cHx-Ph)]
199	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(3-Ph-Ph)]
200	Me	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -O-(4-Ph-Ph)]
201	Me	2	4-(-C≡C-CH ₂ -O-CH ₂ -cHx)
202	Me	2	4-(-C≡C-CH ₂ -O-CH ₂ -Ph)
203	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-CH ₂ -(3-Me-Ph)]
204	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-CH ₂ -(4-Me-Ph)]
205	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-CH ₂ -(4-cHx-Ph)]
206	Me	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-CH ₂ -(4-Ph-Ph)]
207	Me	2	4-[-(1,3-Phy)-O-CH ₂ -cHx]
208	Me	2	4-[-(1,3-Phy)-O-CH ₂ -Ph]
209	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -cHx]
210	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -Ph]
211	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-F-Ph)]
212	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(3-Me-Ph)]
213	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-Me-Ph)]
214	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)]
215	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-MeO-Ph)]
216	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-MeS-Ph)]
217	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-OH-Ph)]
218	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-Ac-Ph)]
219	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-CN-Ph)]
220	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-NO ₂ -Ph)]
221	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-cHx-Ph)]
222	Me	2	4-[-(1,4-Phy)-O-CH ₂ -(4-Ph-Ph)]
223	Me	3	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx]
224	Me	3	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph]
225	Me	3	4-(-C≡C-CH ₂ -O-cHx)
226	Me	3	4-(-C≡C-CH ₂ -O-Ph)
227	Me	3	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-Me-Ph)]
228	Me	3	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Me-Ph)]
229	Me	3	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-cHx-Ph)]
230	Me	3	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Ph-Ph)]
231	Me	3	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-cHx]
232	Me	3	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-Ph]
233	Et	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx]
234	Et	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph]
235	Et	2	4-(-C≡C-CH ₂ -O-cHx)
236	Et	2	4-(-C≡C-CH ₂ -O-Ph)
237	Et	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-Me-Ph)]
238	Et	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Me-Ph)]
239	Et	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-cHx-Ph)]
240	Et	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Ph-Ph)]
241	Et	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-cHx]

242	Et	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-Ph]
243	Pr	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx]
244	Pr	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph]
245	Pr	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-cHx]
246	Pr	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-Ph]
247	Pr	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(3-Me-Ph)]
248	Pr	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Me-Ph)]
249	Pr	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-cHx-Ph)]
250	Pr	2	4-[-C≡C-CH ₂ -O-(4-Ph-Ph)]
251	Pr	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-cHx]
252	Pr	2	4-[-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-Ph]

【0070】上記表1において、好適には、例示化合物番号39-92, 121-174, 201-206, 209, 210及び233-242であり、より好適には、例示化合物番号65-92, 121-147, 201, 202, 209, 210, 233, 234, 237, 238, 241及び242であり、更に好適には、例示化合物番号65-72, 75-78, 81, 82, 121-126, 129-132, 135, 136, 144, 145, 147, 209及び210であり、最も好適には、

例示化合物番号65: 2-アミノ-4-[4-(5-シクロヘキシルペント-1-イニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール、

例示化合物番号66: 2-アミノ-4-[4-(5-フェニルペント-1-イニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール、

例示化合物番号125: 2-アミノ-2-メチル-4-{4-[3-(3-メチルフェノキシ)-1-プロピニル]フェニル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号126: 2-アミノ-2-メチル-4-{4-[3-(4-メチルフェノキシ)-1-プロピニル]

フェニル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号144: 2-アミノ-4-{4-[3-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-1-プロピニル]フェニル}-2-メチルブタン-1-オール及び

例示化合物番号147: 2-アミノ-4-[4-(4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチニル)フェニル]-2-メチル-1-ブタノール

である。

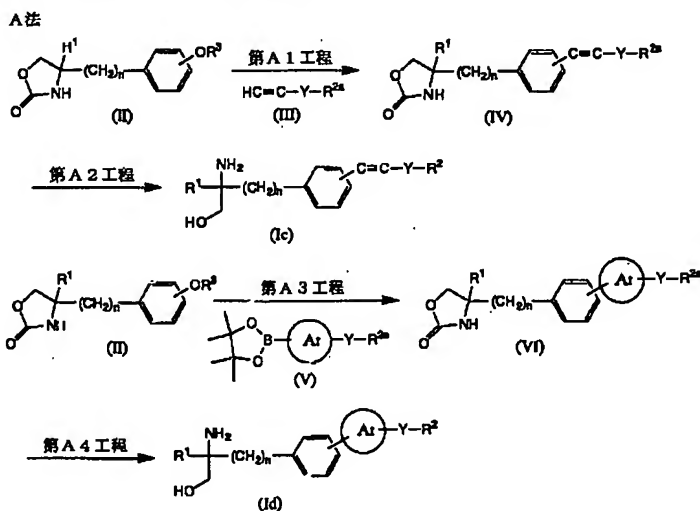
【0071】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(I)を有するベンゼン環化合物は、以下に記載する方法に従って製造することができる。

【0072】A法は、化合物(I)において、Xがエチニレン基である化合物(Ic)及びXがアリーレン基である化合物(Id)を製造する方法である。

【0073】

【化17】



【0074】式中、R¹、R²、Y及びnは、前述したものと同意義を示し、R³は、トリフルオロメタンスルホニル、ペンタフルオロエタンスルホニルのようなハロゲン低級アルカンスルホニル基（最も好適には、トリフル

オロメタンスルホニル基である。）を示し、環Arは、アリーレン基（前述したものと同意義を示す。）を示し、R^{2a}は、R²基において置換基として含まれるヒドロキシ基が、保護されてもよいヒドロキシ基である他R

²基の定義における基と同様の基を示す。

【0075】上記において、R^{2a}の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基のエステルに斯かる反応における一般的保護基」と同意義を示す。

【0076】第A1工程は、一般式(IV)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(II)を有する化合物を、不活性溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、一般式(III)を有する化合物とSonogashira coupling反応させることにより行なわれる。

【0077】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又はジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類であり、好適には、アミド類（最も好適には、ジメチルホルムアミド）である。また、反応溶媒中に少量の水を添加することで、反応の進行が促進されることがある。

【0078】上記反応に使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム α -ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(D

BU)のような有機アミン類であり、好適には、有機アミン類（最も好適には、トリエチルアミン）である。

【0079】上記反応に使用されるパラジウム触媒は、通常、Sonogashira coupling反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、炭酸パラジウムのようなパラジウム塩類又は配位子と錯体を形成しているジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムのようなパラジウム錯体類が好適である。

【0080】また、添加物として、沃化第一銅、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムを使用することにより、収率を向上させることができる。

【0081】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃（好適には、0℃乃至120℃）である。

【0082】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、15分間乃至24時間）である。

【0083】反応終了後、本反応の目的化合物(IV)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物から溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0084】第A2工程は、一般式(Ic)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(IV)を塩基と反応させ加水分解した後、所望によりR^{2a}におけるヒドロキシ基の保護基を除去することにより行われる。

【0085】化合物(VI)を塩基と反応させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、 α -ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；或は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類及びエーテル類の混合溶媒（最も好適には、メタノール及びテトラヒドロフランの混合溶媒）である。

【0086】化合物(IV)と反応させる際に使用され

る塩基は、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同等なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物類（最も好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウム）である。

【0087】化合物（IV）を塩基と反応させる際の反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には、 0°C 乃至 150°C ）である。

【0088】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至48時間（好適には、1時間乃至36時間）である。

【0089】ヒドロキシ基の保護基を除去する方法は、その種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T.W.Green, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons; J.F.W.McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Pressに記載の方法により以下を行うことができる。

【0090】ヒドロキシ基の保護基がシリル基である場合は、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン又は弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理するか或いは塩酸、臭化水素酸、硫酸若しくは過塩素酸、磷酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸で処理することにより除去できる。

【0091】尚、弗素アニオンにより除去する場合に、蟻酸、酢酸又はプロピオン酸のような有機酸を加えることによって、反応が促進することがある。

【0092】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸のような有機酸；水；又は上記溶媒の混合溶媒である。

【0093】反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される酸、溶媒の種類等により異なるが、通常、反応温度は、 0°C 乃至 100°C （好適には、 10°C 乃至 50°C ）であり、反応時間は、1時間乃至24時間である。

【0094】ヒドロキシ基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中、酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

【0095】上記反応において使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、好適には、含水有機溶媒であり、例えば、アセトンのようなケトン類；メチレンクロリド、クロロホルム、

四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又はジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類である。

【0096】上記反応において使用される酸化剤は、上記ヒドロキシ基の保護基を除去する際に使用される酸化剤であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノ（DDQ）が用いられる。

【0097】反応温度及び反応時間は、原料化合物、酸化剤、溶媒の種類等により異なるが、通常、反応温度は、 0°C 乃至 150°C であり、反応時間は、10分間乃至24時間である。

【0098】ヒドロキシ基の保護基が、脂肪族アシル基、芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中、塩基で処理することにより除去できる。

【0099】上記反応に使用される塩基は、上記ヒドロキシ基の保護基を除去する際に使用される塩基であれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；又はアンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類、金属アルコキシド類又はアンモニア類（最も好適には、アルカリ金属水酸化物類又は金属アルコキシド類）である。

【0100】上記反応に使用される不活性溶媒は、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；水；又は上記溶媒の混合溶媒が好適である。

【0101】反応温度及び反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等により異なるが、副反応を抑制するために、通常、反応温度は、 -20°C 乃至 150°C であり、反応時間は、1時間乃至10時間である。

【0102】ヒドロキシ基の保護基が、アルコキシメチ

ル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフラニル基又は置換エチル基である場合には、通常、不活性溶媒中、酸で処理することにより除去される。

【0103】上記反応に使用される酸は、上記ヒドロキシ基の保護基を除去する際に使用される酸であれば特に限定はないが、通常、プレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものを挙げることができ、好適には、塩化水素；塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸；三弗化ホウ素のようなルイス酸であり、ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。

【0104】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類又はアルコール類（最も好適には、テトラヒドロフラン又はメタノール）である。

【0105】反応温度及び反応時間は、原料化合物、酸、溶媒の種類等により異なるが、通常、反応温度は、-10℃乃至200℃（好適には、0℃乃至150℃）であり、反応時間は、5分間乃至48時間（好適には、

30分間乃至10時間）である。

【0106】ヒドロキシ基の保護基が、アルケニルオキシカルボニル基である場合は、通常、ヒドロキシ基の保護基が前記の脂肪族アシル基、芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基である場合の除去反応の条件と同様に、塩基と処理することにより達成される。

【0107】尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特にパラジウム、及びトリフェニルホスフィン、又はビス（メチルジフェニルホスフィン）（1，5-シクロオクタジエン）イリジウム（I）・ヘキサフルオロホスフェートを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【0108】反応終了後、本反応の目的化合物（Ic）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物から溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0109】第A3工程は、一般式（VI）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（II）を一般式（V）を有する化合物とSuzuki coupling反応させることにより行なわれ、本工程は、前記A法第A1工程のSonogashira coupling反応と同様に行なわれる。

【0110】第A4工程は、一般式（Id）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物（VI）を塩基と反応させ加水分解した後、所望によりR^{2a}におけるヒドロキシ基の保護基を除去することにより行われ、本工程は、前記A法第A2工程と同様に行われる。

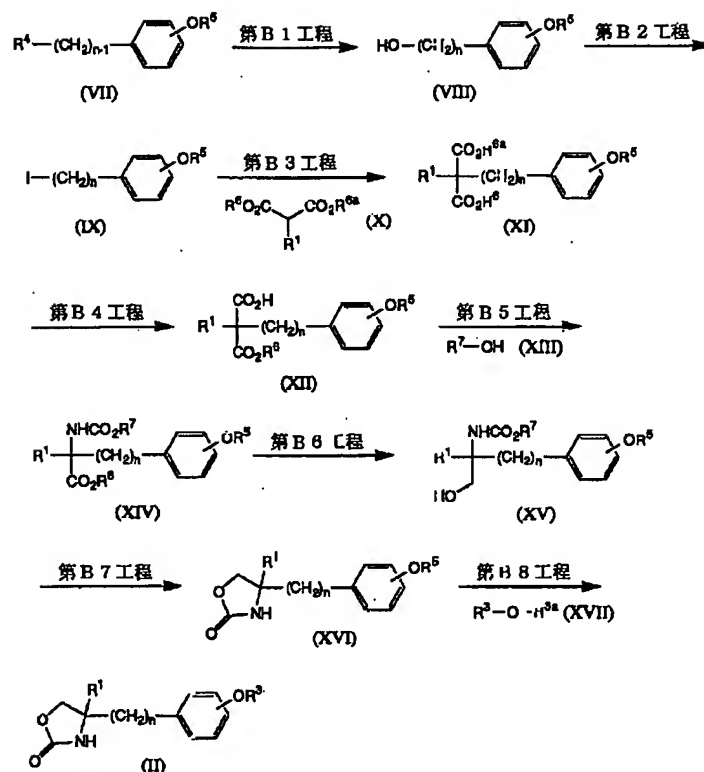
【0111】尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【0112】B法は、前記A法の原料化合物である化合物（II）を製造する方法である。

【0113】

【化18】

B法



【0114】式中、 R^1 、 R^3 及び n は、前述したものと同意義を示し、 R^{3a} は、 R^3 基の定義における基と同様の基を示し、 R^4 は、ホルミル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基（前記低級アルコキシ基がカルボニル基に結合した基を示し、好適には、メトキシカルボニル基である。）を示し、 R^5 は、ヒドロキシ基の保護基（前述したものと同意義を示す。）を示し、 R^6 及び R^{6a} は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^7 は、低級アルキル基を示す。

【0115】第B1工程は、一般式(VIII)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(VII)を有する化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下（好適には存在下）、還元剤と反応させることにより行われる。

【0116】上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、 n -ブタノール、イソブタノール、

tert-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類（最も好適には、テトラヒドロフラン）である。

【0117】上記反応に使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素アルカリ金属類；又は水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウムのような水素化アルミニウム化合物であり、好適には、水素化ホウ素アルカリ金属類（最も好適には、水素化ホウ素ナトリウム）である。

【0118】反応温度は、原料化合物、還元剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -50°C 乃至 100°C （好適には、 0°C 乃至 50°C ）である。

【0119】反応時間は、原料化合物、還元剤、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至150時間（好適には、1時間乃至100時間）である。

【0120】第B2工程は、一般式(IX)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(VIII)のヒドロキシ基を脱離基に変換

した後、沃素化することにより行われる。

【0121】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、2-ブタノンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランであり、好適には、ハロゲン化炭化水素類（最も好適には、ジクロロメタン）である。

【0122】脱離基を形成する試薬は、例えば、メタンスルホニルクロリド、P-トルエンスルホニルクロリドのようなスルホニルハライド；チオニルクロリド、チオニルブロミド、チオニルアイオダイドのようなチオニルハライド類；スルフリルクロリド、スルフリルブロミド、スルフリルアイオダイドのようなスルフリルハライド類；三塩化リン、三臭化リン、三沃化リンのような三ハロゲン化リン類；五塩化リン、五臭化リン、五沃化リンのような五ハロゲン化リン類；オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシ沃化リンのようなオキシハロゲン化リン類；のようなハロゲン化剤；又はメチルトリオキシレニウム(VII)のようなレニウム試薬であり、好適には、スルホニルハライドである。

【0123】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用される塩基は、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同等なものを挙げることができ、好適には、有機アミン類（最も好適には、トリエチルアミン）である。

【0124】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際の反応温度は、原料化合物、使用される試薬、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-50℃乃至200℃（好適には、-10℃乃至150℃）である。

【0125】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際の反応時間は、原料化合物、使用される試薬、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至24時間（好適には、30分間乃至12時間）である。

【0126】脱離基を沃素化する際に使用される不活性溶媒は、ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用される不活性溶媒と同様なものを使用することができる。

【0127】脱離基を沃素化する際に使用される沃素化剤は、例えば、五沃化リン、オキシ沃化リン、沃化ナトリウム又は沃化カリウムであり、好適には、沃化ナトリウムである。

【0128】脱離基を沃素化する際の反応温度は、原料化合物、沃素化剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至200℃（好適には、10℃乃至150℃）である。

【0129】脱離基を沃素化する際の反応時間は、原料化合物、沃素化剤、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至24時間（好適には、30分間乃至12時間）である。

【0130】第B3工程は、一般式(XI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(IX)を、塩基の存在下、一般式(X)を有する化合物と反応させることにより行われる。

【0131】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類又はアミド類（最も好適には、ジメチルホルムアミド）である。

【0132】上記反応に使用される塩基は、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同等なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属沃素化物類又はアルカリ金属アルコキシド類（最も好適には、沃素化ナトリウム）である。

【0133】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃至100℃（好適には、0℃乃至50℃）である。

【0134】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至48時間（好適には、30分間乃至12時間）である。

【0135】第B4工程は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XI)を塩基と反応させ、エステル基をカルボキシ基に加水分解することにより行われる。

【0136】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール

ル、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；或は水又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類（最も好適には、エタノール）である。

【0137】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物類（最も好適には、水酸化カリウム）である。

【0138】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には、 0°C 乃至 50°C ）である。

【0139】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至120時間（好適には、1時間乃至80時間）である。

【0140】第B5工程は、一般式(XIV)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XII)のカルボキシル基をクルチウス転位反応に付し、カルバメートに変換する方法であり、化合物(XII)を、不活性溶媒中、塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジドのようなジアリール燐酸アジド誘導体と反応させた後、一般式(XIII)を有する化合物と加熱反応させることにより行われる。

【0141】化合物(XII)をジアリール燐酸アジド誘導体と反応させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或は水又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、芳香族炭化水素類（最も好適には、ベンゼン）である。

【0142】化合物(XII)をジアリール燐酸アジド誘導体と反応させる際に使用される塩基は、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、有機アミン類（最も好適には、トリエチルアミン）である。

【0143】化合物(XII)をジアリール燐酸アジド誘導体と反応させた後、化合物(XIII)と加熱反応させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、化合物(XII)をジアリール燐酸アジド誘導体と反応させる際に使用される不活性溶媒と同様なものを使用することができる。

【0144】化合物(VII)をジアリール燐酸アジド誘導体と反応させる際の反応温度及び化合物(XIII)と反応させる際の反応温度ともに、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 0°C 乃至 200°C （好適には、 20°C 乃至 150°C ）である。

【0145】化合物(VII)をジアリール燐酸アジド誘導体と反応させる際の反応温度及び化合物(XIII)と反応させる際の反応時間ともに、原料化合物、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至24時間（好適には、30分間乃至12時間）である。

【0146】第B6工程は、一般式(XV)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XIV)のエステルを還元することにより行われ、不活性溶媒中、化合物(XIV)を還元剤と反応させることにより行われる。

【0147】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；或は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類及びエーテル類の混合溶媒（最も好適には、エタノール及びテトラヒドロフランの混合溶媒）である。

【0148】上記反応に使用される還元剤としては、例えば、前記A法第A1工程で用いられるものと同様なものを挙げることができ、好適には、水素化ホウ素アルカリ金属類（最も好適には、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素リチウム）である。

【0149】反応温度は、原料化合物、還元剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -78°C 乃至 150°C （好適には、 -20°C 乃至 50°C ）である。

【0150】反応時間は、原料化合物、還元剤、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至24時間）である。

【0151】第B7工程は、一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XV)を塩基と反応させ、オキサゾリジン環に閉環することにより行われる。

【0152】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例え

ば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アルコール類又はアミド類（最も好適には、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド）である。

【0153】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（最も好適には、カリウム*t*-ブトキシド）である。

【0154】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -78°C 乃至 100°C （好適には、 -50°C 乃至 50°C ）である。

【0155】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至48時間（好適には、30分間乃至12時間）である。

【0156】第B8工程は、化合物（I1）を製造する工程であり、化合物（XVI）の $-\text{OR}^5$ 基におけるヒドロキシ基の保護基を除去した後、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式（XVII）を有する化合物と反応させることにより行なわれる。

【0157】化合物（XVI）の $-\text{OR}^5$ 基におけるヒドロキシ基の保護基を除去する方法は、前記A法第A2工程におけるヒドロキシ基の保護基を除去する方法と同様に行うことができる。

【0158】化合物（XVI）の $-\text{OR}^5$ 基におけるヒドロキシ基の保護基を除去した後、化合物（XVII）と反応させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、2-ブタノンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド

類；又はスルホランであり、好適には、ハロゲン化炭化水素類（最も好適には、ジクロロメタン）である。

【0159】化合物（XVI）の $-\text{OR}^5$ 基におけるヒドロキシ基の保護基を除去した後、化合物（XVII）と反応させる際に使用される塩基は、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、有機アミン類（最も好適には、トリエチルアミン）である。

【0160】化合物（XVI）の $-\text{OR}^5$ 基におけるヒドロキシ基の保護基を除去した後、化合物（XVII）と反応させる際の反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -50°C 乃至 200°C （好適には、 -10°C 乃至 150°C ）である。

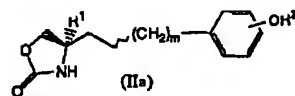
【0161】化合物（XVI）の $-\text{OR}^5$ 基におけるヒドロキシ基の保護基を除去した後、化合物（XVII）と反応させる際の反応時間は、原料化合物、使用される試薬、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至24時間（好適には、30分間乃至12時間）である。

【0162】反応終了後、各工程で得られた目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物から溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0163】C法は、前記A法の原料化合物である化合物（I1）において、光学活性体であり、*n*が2乃至6の整数である一般式（IIa）

【0164】

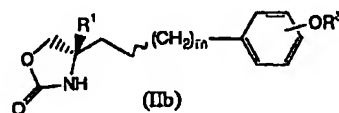
【化19】



【0165】又は（IIb）

【0166】

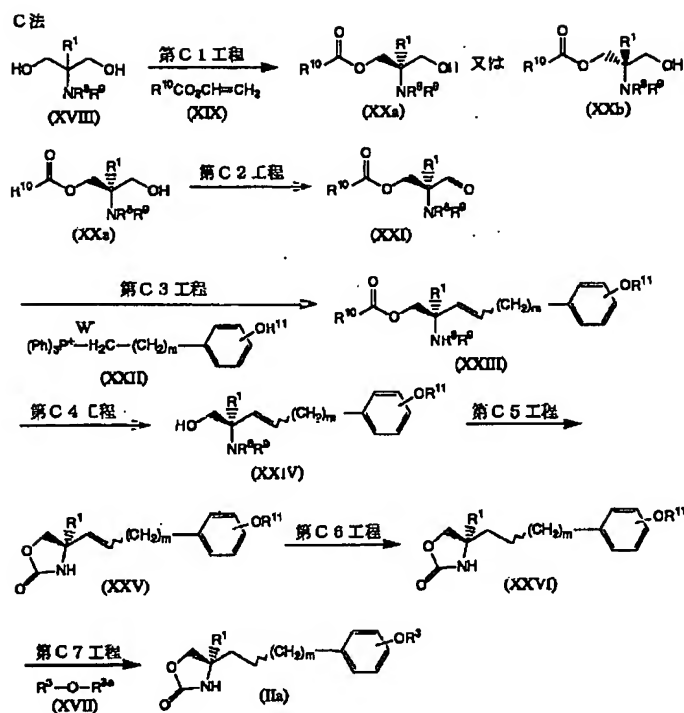
【化20】



【0167】[上記式中、 R^1 及び R^3 は、前述したものと同意義を示し、*n*は、0乃至4の整数を示す。]を有する化合物を製造する方法である。

【0168】

【化21】



【0169】式中、 R^1 、 R^3 、 R^{3a} 及び m は、前述したものと同意義を示し、 R^8 及び R^9 は、同一又は異なつて、水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を示し、 R^{10} は、 C_1-C_{20} アルキル基（前記低級アルキル基、ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、4, 4-ジメチルペンチル、オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-プロピルペンチル、2-エチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、ノニル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、1-プロピルヘキシル、2-エチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、デシル、1-メチルノニル、3-メチルノニル、8-メチルノニル、3-エチルオクチル、3, 7-ジメチルオクチル、7, 7-ジメチルオクチル、ウンデシル、4, 8-ジメチルノニル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、3, 7, 11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル、4, 8, 12-トリメチルトリデシル、1-メチルペンタデシル、14-メチルペンタデシル、13, 13-ジメチルテトラデシル、ヘプタデシル、15-メチルヘキサデシル、オクタデシル、1-メチルヘプタデシル、ノナデシル又はアイコシル基のような直鎖又は分枝鎖の炭素数1乃至20アルキル基であり、好適には C_1-C_{10} アルキル基であり、最も C_1-C_6 アルキル基である。）を示し、 R^{11} は、水素原子又はヒドロキシ基の保護基（前述したものと同意義

を示す。）を示し、 W は、ハロゲン原子（好適には、塩素原子）を示し、 Ph は、フェニル基を示す。

【0170】第C1工程は、一般式 (XXa) 又は (XXb) を製造する工程であり、一般式 (XVIII) を有する化合物の一方の水酸基のみを、不活性溶媒の存在又は非存在下、リパーゼの存在下に、一般式 (XIX) を有する化合物を用いて選択的にアシル化することにより行なわれる。

【0171】上記反応において使用される不活性溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；又はクロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類であり、好適には、エーテル類（最も好適には、ジイソプロピルエーテル）である。

【0172】上記反応において使用される「リパーゼ」は、特に限定はなく、原料化合物の種類により最適なもの異なるが、好ましくは、*Pseudomonas* sp., *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas cepacia*, *Chromobacterium viscosum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Candida antarctica*, *Candida cylindracea*, *Candida lipolytica*, *Candida rugosa*, *Candida utilis*, *Penicillium roqueforti*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus javanicus*, *Rhizomucor miehei*, *Rhiz*

opus niveus, Humicola lanuginosa, Mucor javanicus, Mucor miehei, Thermus aquaticus, Thermus flavus, Thermus thermophilus等やhuman pancreas, hog pancreas, porcine pancreas, wheat germ由来のリパーゼである。酵素は部分的に又は完全に精製して用いることができるばかりではなく、固定化した形態で使うことができる。最も好適には、Pseudomonas sp.を固定化したもの(例えば、immobilized lipase from Pseudomonas sp. (TOYOBO社))である。

【0173】反応温度は、原料化合物、リパーゼ、溶媒の種類等により異なるが、通常、 -50°C 乃至 50°C (好適には、 0°C 乃至 40°C)である。

【0174】反応時間は、原料化合物、リパーゼ、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至150時間(好適には、30分間乃至24時間)である。

【0175】反応終了後、本反応の目的化合物(XXa)又は(XXb)は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合には、濾過により除去後、そのまま濃縮或いは水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶媒を留去することによって得られる。

【0176】得られた目的物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等、或いはクロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0177】第C2工程は、一般式(XXI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸化剤の存在下、化合物(XXa)のアルコール部分をアルデヒドに酸化することにより行なわれる。

【0178】上記反応において行なわれる酸化反応は、一級アルコールからアルデヒドを生成する酸化反応であれば特に限定はないが、例えば、塩化メチレン中、ビリジン及びクロム酸を用いて行われるCollins酸化；塩化メチレン中、塩化クロム酸ビリジニウム(PCC)を用いて行われるPCC酸化；塩化メチレン中、二クロム酸ビリジニウム(PDC)を用いて行われるPDC酸化；塩化メチレン中、親電子剤(例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、塩化チオニル、塩化スルフィリル、塩化オキザリル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルケテン- β -トリルイミン、N,N-ジエチルアミノアセチレン、三酸化硫黄・ビリジン錯体など)及びジメチルスルホキシド(DMSO)を用いて行われる、Swern酸化のような、DMSO酸化；及び塩化メチレン若しくはベンゼン中、二酸化マンガンをを用いて行われる二酸化マンガ酸化などを挙げることができる。好適には、塩化メチレン中で行われる、PCC酸化又はSwern酸化である。

【0179】反応温度は、原料化合物、酸化剤、溶媒の種類等により異なるが、通常、 -50°C 乃至 50°C (好

適には、 -10°C 乃至 30°C)である。

【0180】反応時間は、原料化合物、酸化剤、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至48時間(好適には、30分間乃至24時間)である。

【0181】反応終了後、本反応の目的化合物(XXI)は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤を亜硫酸水素ナトリウム水等で中和し、不溶物が存在する場合には濾過により除去後、そのまま濃縮或いは水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶媒を留去することによって得られる。得られた目的物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等、或いはクロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0182】第C3工程は、一般式(XXIII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XXI)のアルデヒドに、一般式(XXII)を有する化合物を反応させることにより行なわれる。

【0183】上記反応において使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又はジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類であり、好適には、エーテル類(最も好適には、テトラヒドロフラン)である。

【0184】上記反応において使用される塩基は、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属アルコキシド類又はアルカリ金属水素化物類(最も好適には、 t-BuOK)である。

【0185】反応温度は、原料化合物、ホスホニウム塩の種類、塩基、溶媒の種類等により異なるが、通常、 -80°C 乃至 100°C (好適には、 -20°C 乃至 50°C)である。

【0186】反応時間は、原料化合物、ホスホニウム塩の種類、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、10分間乃至48時間(好適には、30分間乃至12時間)である。

【0187】反応終了後、本反応の目的化合物(XXIII)は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液を希塩酸等で中和し、不溶物が存在する場合

には逡過により除去後、そのまま濃縮或いは水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶媒を留去することによって得られる。

【0188】得られた目的物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等、或いはクロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0189】第C4工程は、一般式(XXIV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XXIII)を加水分解することにより行なわれる。

【0190】上記反応において使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；或は水又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、水、エーテル類及びアルコール類の混合溶媒（好適には、水、テトラヒドロフラン及びメタノールの混合溶媒）である。

【0191】上記反応において使用される塩基は、例えば、前記A法第A1工程において使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物類（最も好適には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム又は水酸化バリウム）である。

【0192】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等により異なるが、通常、-20℃乃至200℃で（好適には、0℃乃至50℃）である。

【0193】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、15分間乃至24時間）である。

【0194】反応終了後、本反応の目的化合物(XXIV)は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液を希塩酸等で中和し、不溶物が存在する場合には逡過により除去後、そのまま濃縮或いは水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶媒を留去することによって得られる。

【0195】得られた目的物は、必要ならば、常法、例

えば再結晶、再沈殿等、或いはクロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0196】第C5工程は、一般式(XXV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XXIV)を塩基と反応させ、オキサゾリジン環に閉環することにより行なわれ、本工程は、前記B法第B7工程と同様に行なわれる。

【0197】第C6工程は、一般式(XXVI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、還元剤の存在下、化合物(XXV)を化合物(XXVI)に変換することにより行なわれる。

【0198】上記反応において使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類とアルコール類の混合溶媒（好適には、テトラヒドロフラン及びメタノールの混合溶媒）である。

【0199】上記反応において使用される還元剤は、通常、接触還元反応に使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム(Wilkinson錯体)、パラジウム-硫酸バリウム、ラネーニッケルが用いられ、最も好適には、パラジウム炭素である。

【0200】圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行われる。

【0201】反応温度は、原料化合物、還元剤、溶媒の種類等により異なるが、通常、-20℃乃至100℃（好適には、0℃乃至50℃）である。

【0202】反応時間は、原料化合物、還元剤、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至36時間）である。

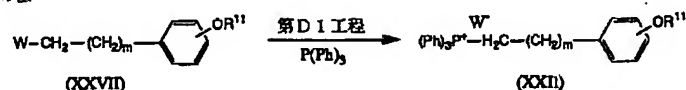
【0203】反応終了後、本反応の目的化合物(XXVI)は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒を逡過により除去後、そのまま濃縮或いは水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化

合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶媒を留去することによって得られる。

【0204】得られた目的物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等、或いはクロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0205】第C7工程は、化合物(IIa)を製造する工程であり、化合物(XXVI)におけるR¹¹基がヒドロキシ基の保護基である場合は、該保護基を除去した後、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XVII)と反応させることにより行なわれる。

【0206】上記反応においてヒドロキシ基の保護基を
り法



【0211】式中、R¹¹、m、W及びPhは、前述したものと同意義を示す。

【0212】第D1工程は、化合物(XXII)を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XXVII)を有する化合物をトリフェニルホスフィンと反応させることにより行なわれる。

【0213】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；又はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエテングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり、好適には、芳香族炭化水素類（最も好適には、ベンゼン）である。

【0214】反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-50℃乃至200℃（好適には、0℃乃至150℃）である。

【0215】反応時間は、原料化合物、使用される溶媒の種類、反応温度等によって異なるが、通常、5分間乃至96時間（好適には、15分間乃至48時間）である。

【0216】反応終了後、目的化合物(XXII)は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社

除去する方法は、前記A法第A2工程におけるヒドロキシ基の保護基の除去と同様に行なわれる。

【0207】上記反応において化合物(XXII)と反応させる方法は、前記B法第B8工程と同様に行われる。

【0208】また、化合物(XXa)の代わりに化合物(XXb)を用いて、上記C法第C2〜C7工程を行うことにより、化合物(IIb)を製造することができる。

【0209】D法は、前記C法において原料化合物である化合物(XXII)を製造する方法である。

【0210】

【化22】

製）ような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0217】原料化合物(III)、(V)、(VI)、(X)、(XII)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)及び(XXVII)は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。[例えば、J. Org. Chem., 64, 8220 (1999)等] また、本発明の医薬組成物の有効成分である前述の免疫抑制剤は、例えば、US4, 117, 118号公報、EP184, 162号公報、US3, 929, 992号公報、EP94, 632号公報（特開昭58-62152号公報）、US5, 912, 253号公報、EP600, 762号公報、Int.J. Immunopharmacol. vol.21(5) 349-358 (1999)、EP626, 385号公報（特許3076724号公報又は米国特許第5, 493, 019号公報）、WO93/04680号公報（EP642, 516号公報）、EP414, 632号公報、WO97/11080号公報、Bioorg. Med. Chem. Lett. vol.9(2), 227-232(1999)、US3, 888, 843号公報、US3, 056, 785号公報、EP281, 713号公報（US4, 753, 935号公報）、EP13376号公報（特開昭62-72614号公報又はUS4, 284, 786号公報）、WO97/40028号公報、FR2, 727, 628号公報、WO93/22286号公報（特許2928385号公報、EP601191号公報又はUS5, 371, 225号公報）、EP569, 912号公報（特開平6-32784号公報）、特開平2-49778号公報、US4, 720, 506号

公報、US 2, 396, 145号公報、WO 97/23 457号公報、US 3, 018, 302号公報、US 2, 512, 572号公報、US 5, 965, 709号公報、Drugs vol.61(2), 253-60 (2001)、EP 61 3, 944号公報、J. Pharm. Sci., vol.84(12), 148 8-1489 (1995)、Arthritis-Rheum. Vol.37(9), Suppl., S295, (1994)、Transplant, June vol.55, 1320-1327 (1993)、Blood, Dec 1, vol.92(11), 4066-4071 (1998) に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

【0218】本発明の一般式 (I) を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体並びに／又は特定の群より選択される少なくとも一つの免疫抑制剤と本発明の上記一般式

(I) を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体から選択される少なくとも一つの化合物からなる医薬組成物は、毒性が低く、優れた免疫抑制作用を有し、全身性エリトマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、Chron病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性肝炎、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、自己免疫性水疱症、尋常性乾癬、血管炎症群、Wegener肉芽腫、ぶどう膜炎、特発性間質性肺炎、Goodpasture症候群、サルコイドーシス、アレルギー性肉芽腫性血管炎、気管支喘息、心筋炎、心筋症、大動脈炎症候群、心筋梗塞後症候群、原発性肺高血圧症、微小変化型ネフローゼ、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巣状糸球体硬化症、半月体形成性腎炎、重症筋無力症、炎症性ニューロパシー、アトピー性皮膚炎、慢性光線性皮膚炎、急性多発性関節炎、Sydenham 舞踏病、全身性硬化症、成人発症糖尿病、インスリン依存性糖尿病、若年性糖尿病、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、劇症肝炎、ウイルス性肝炎、GVHD、各種臓器移植での拒絶反応、接触皮膚炎、敗血症等の自己免疫疾患又はその他免疫関連疾患（好適には、慢性関節リウマチ又は各種臓器移植での拒絶反応）の予防剤若しくは治療剤として有用である。

【0219】本発明の一般式 (I) を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体を、上記治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

【0220】これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキス

トラン；アルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイノのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0221】また、前述の特定の群より選択される少なくとも一つの免疫抑制剤と、前記一般式 (I) を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体よりなる群から選択される少なくとも一つの化合物とを、同時に又は時間差をおいて、使用することもできるが、临床上は、同時に投与されることが便宜であり、それゆえ、該免疫抑制剤と、前記一般式 (I) を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体よりなる群から選択される少なくとも一つの化合物とは、配合剤の形態で投与することができる。

【0222】製剤技術上、両製剤を物理的に同時に混合することが好ましくない場合は、それぞれの単剤を同時に投与することもできし、同時に投与しなくても優れた効果を示すので、それぞれの単剤を適当な間隔をおいて相前後して投与することもできる。

【0223】即ち、本発明において、同時に投与するとは、ほぼ同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、単一の組成物として投与するのが好ましい。

【0224】本発明において、時間を置いて別々に投与するとは、異なった時間に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はなく、例えば、最初に、前記一般式 (I) を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体よりなる群から選択される少なくとも一つの化合物を投与し、次いで、決められた時間後に、前述の特定の群より選択される少なくとも一つ免疫抑制剤を投与したり、或いは、最初に該免疫抑制剤を投与し、次いで、決められた時間後に、前記一般式 (I) を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体よりなる群から選択される少なくとも一つの化合物を投与したりすることをいう。本発明において、該免疫抑制剤と、前記一般式 (I) を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体よりなる群から選択される少なくとも一つの化合物とによりもたらされる優れた効果が達成されるのに許容される最大限の上記2系統の薬剤の投与間隔は、臨床上又は動物実験により確認することができる。

【0225】前述の特定の群より選択される少なくとも一つの免疫抑制剤と、前記一般式 (I) を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体よりなる群から選択される少なくとも一つの化合物からなる医薬組成物は、前述したような周知の方法で製造される。

【0226】前記一般式 (I) を有するベンゼン環化合物、その薬理上許容される塩及びそのエステル及び前述の特定の群より選択される少なくとも一つの免疫抑制剤の使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限0.05mg（好適には、5mg）、上限200mg（好適には、40mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.01mg（好適には、1mg）、上限100mg（好適には、10mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【0227】また、本発明の医薬組成物の有効成分である前述の特定の群より選択される少なくとも一つ免疫抑制剤と、前記一般式 (I) を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル及びその他の誘導体からなる群より選ばれる少なくとも一つの化合物との投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、例えば、該免疫抑制剤と、前記一般式 (I) を有する化合物、その薬理上許容される塩及びそのエステルからなる群より選ばれる少なくとも一つの化合物との投与量比率は、重量比で、1:500乃至500:1の範囲内であり得る。

【0228】

【実施例】以下に、実施例及び試験例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

【0229】実施例1

(2R)-アミノ-4-[4-(4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

(実施例1a) (2R)- α -ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-ブロパノール

2- α -ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール20.0 g (97.4 mmol) をジイソプロピルエーテル200 ml中に懸濁し、n-ヘキサン酸ビニルエステル16.3 ml (0.10 mol) 及びリパーゼ[Immobilized lipase from *Pseudomonas* sp. (TOYOBO; 0.67U/mg)] 0.8 gを加え、室温で2時間激しく攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=10:1~2:1)により精製して、標記化合物25.0 g (85%)を無色油状物として得た。

【0230】得られた(2R)- α -ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-ブロパノールは、分析用光学活性HPLCカラム(ChiralCel OF(ダイセル)、(0.46 cm x 25 cm)、溶出溶媒:n-ヘキサン:2-ブロパノール=70:30、流速:0.5 ml/min)で光学純度を決定した。

【0231】先に溶出されるもの(8.2分)が2S体、後から溶出されるもの(10.5分)が2R体であり、この反応における光学純度は85%eeであることを確認した。

$[\alpha]_D^{25}$ -8.5 (c 1.86, CHCl₃)

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.86 (s, 1H), 4.25 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.19 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.86 (brs, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 2.36 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (Liquid Film): 3415, 3380, 2961, 2935, 2874, 1721, 1505, 1458, 1392, 1368, 1293, 1248, 1168, 1076

マスマスペクトル (FAB) m/z: 304((M+H)⁺)

【0232】(実施例1b) (2R)- α -ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-ブロパノール

実施例1aで得られた(2R)- α -ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-ブロパノール30.7 g (0.10 mol)を塩化メチレン600 mlに溶解し、モレキュラーシーブ4 Å 220 g及び塩化クロム酸ピリジニウム43.6 g (0.20 mol)を氷冷下に加え、その後、室温で2時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈後、濾過した。濾液を減圧下留去し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1)により精製して、標記化合物 28.8 g (95 %) を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 9.45 (s, 1H), 5.26 (brs, 1H), 4.44 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 4.32 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 2.32 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (Liquid Film) : 3367, 2961, 2935, 2874, 1742, 1707, 1509, 1458, 1392, 1369, 1290, 1274, 1254, 1166, 1100, 1078

マスペクトル (FAB) m/z : 302 ($(M+H)^+$).

【0233】(実施例 1c) (2R)- α -ブトキシカルボニルアミノ-1-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ブテン

テトラヒドロフラン (350 ml) に、実施例 1b で得られた (2R)- α -ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノール 17.59 g (58.4 mmol) 及び参考例 1 で得られた塩化 (4-ベンジルオキシベンジル)トリフェニルホスホニウム塩 43.34 g (87.6 mmol) を加え、そこに α -ブトキシカリウム 9.82 g (87.5 mmol) を窒素雰囲気下、氷冷下加えた。その後、100分攪拌した後に、反応液に冷水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 20 : 1 ~ 5 : 1)により精製して、標記化合物 19.16 g (68%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.83-0.95 (m, 3H), 1.21-1.68 (m, 18H), 2.27-2.35 (m, 2H), 4.08-4.33 (m, 2H), 4.71, 4.82 (brs, 計1H), 5.06 (s, 2H), 5.61; 6.13 (d, 計1H, $J = 12.8, 16.0$ Hz), 6.44, 6.54 (d, 計1H, $J = 16.0, 12.8$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.18-7.46 (m, 7H)。

【0234】(実施例 1d) 4-(4-ベンジルオキシフェニル)-(2R)- α -ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-3-ブテン-1-オール

実施例 1c で得られた (2R)- α -ブトキシカルボニルアミノ-1-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ブテン 19.16 g (39.8 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml)、メタノール (100 ml) に溶解させ、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (120 ml) を加え、氷冷下 10分、室温で 1時間攪拌した。その後テトラヒドロフラン及びメタノールを減圧下留去した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 10 : 1 ~

1 : 1)により精製して、標記化合物 15.24 g (100%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.28 (s, 6H), 1.35, 1.42 (s, 計3H), 1.45 (s, 4H), 3.57-3.80 (m, 2H), 4.71, 4.90 (brs, 計1H), 5.06, 5.07 (s, 計2H), 5.65, 6.12 (d, 計1H, $J = 12.4, 16.0$ Hz), 6.46, 6.59 (d, 計1H, $J = 16.0, 12.4$ Hz), 6.88-6.95 (m, 3H), 7.18 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.50 (m, 5H)。

【0235】(実施例 1e) (4R)-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エテニル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例 1d で得られた 4-(4-ベンジルオキシフェニル)-(2R)- α -ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-3-ブテン-1-オール 15.24 g (39.7 mmol) をテトラヒドロフラン (250 ml) に溶解させ、 α -ブトキシカリウム 6.69 g (59.6 mmol) を氷冷下加え、窒素雰囲気下、氷冷下で 1時間攪拌した。反応液に冷水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1 ~ 1 : 2)により精製して、標記化合物 10.74 g (87%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.50, 1.55 (s, 計3H), 4.05, 4.16 (d, 計1H, $J = 8.0$ Hz), 4.23, 4.25 (d, 計1H, $J = 8.0$ Hz), 5.06, 5.07 (s, 計2H), 5.42, 5.71 (brs, 計1H), 5.64, 6.09 (d, 計1H, $J = 12.0, 15.6$ Hz), 6.54, 6.57 (d, 計1H, $J = 15.6, 12.0$ Hz), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.28-7.50 (m, 6H)。

【0236】(実施例 1f) (4R)-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例 1e で得られた (4R)-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エテニル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン 10.74 g (34.7 mmol) をテトラヒドロフラン (200 ml) 及びメタノール (200 ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 3.21 g を加え、水素雰囲気下、室温で一昼夜攪拌した。パラジウム-炭素をセライトろ過後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸のみ)により精製して、標記化合物 6.80 g (89%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.25 (s, 3H), 1.65-1.73 (m, 2H), 2.37-2.60 (m, 2H), 3.94 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.11 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.66 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (s, 1H), 9.14 (s, 1H)

マスペクトル (EI) m/z : 221 (M^+)。

【0237】(実施例1g)(4R)-[2-(4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)エチル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例1fで得られた(4R)-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン 2.01 g (9.08 mmol)を塩化メチレン(50 ml)に溶解させ、トリエチルアミン 1.95 ml (14.0 mmol)を加えた。氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸 2.25 ml (13.7 mmol)を滴下し、滴下終了後、窒素雰囲気下、氷冷下70分攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈後、反応液を水、飽和食塩水で洗浄した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3:1~1:2)により精製して、標記化合物 1.62 g (51%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (s, 3H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.64-2.80 (m, 2H), 4.13 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.23 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.35 (brs, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H)。

【0238】(実施例1h)(4R)-[2-(4-(4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチニル)フェニル)エチル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例1gで得られた(4R)-[2-(4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)エチル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン 642 mg (1.82 mmol)及び参考例2で得られた4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチン 864 mg (5.68 mmol)をジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解させ、トリエチルアミン 2.60 ml (18.6 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 130 mg (0.19 mmol)、よう化銅(I) 37 mg (0.19 mmol)を加え、窒素雰囲気下80℃で8時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5:1~1:1)により精製して、標記化合物 276 mg (43%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.15-1.40 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.58-2.73 (m, 2H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.66 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.30 (brs, 1H), 7.09 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.4 Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (Liquid Film): 3275, 2931, 2857, 1753, 1510, 1451, 1395, 1103, 1043, 940, 828, 770

マスペクトル(FAB) m/z : 356 (M+H)⁺。

【0239】(実施例1i)(2R)-アミノ-4-[4-(4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

実施例1hで得られた(4R)-[2-(4-(4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチニル)フェニル)エチル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン 256 mg (0.72 mmol)をテトラヒドロフラン(4 ml)とメタノール(2 ml)の混合液に溶解させ、5規定水酸化カリウム水溶液(2 ml)を加えた。100℃で1.5時間攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=25:1~10:1~塩化メチレン/メタノール/アンモニア水=10:1:0.1)により精製して、標記化合物 113 mg (48%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.15 (s, 3H), 1.13-1.38 (m, 5H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.11 (brs, 3H), 2.66 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 1H), 3.35 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.40 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.66 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.4 Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3332, 3266, 3122, 2932, 2859, 2737, 1912, 1613, 1512, 1454, 1364, 1294, 1106, 1062, 950, 923, 820

マスペクトル(FAB) m/z : 330 (M+H)⁺。

【0240】実施例2

(2R)-アミノ-4-[4-(5-フェニルペント-1-イニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール シュウ酸塩

(実施例2a)(4R)-[2-[4-(5-フェニルペント-1-イニル)フェニル]エチル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例1gで得られた(4R)-[2-(4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)エチル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン 648 mg (1.83 mmol)、参考例3で得られた5-フェニル-1-ペンテン 804 mg (5.57 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 128 mg (0.18 mmol)およびヨウ化銅(I) 71 mg (0.37 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(18 ml)に懸濁し、トリエチルアミン 2.60 ml (18.7 mmol)を加え、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、水および酢酸エチルを加え、室温で30分間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=3:2)により精製して、粗生成物 637 mgを得、分取用逆相HPLCカラム(TSK-GEL ODS-80Ts (2.0 cm×25 cm)、東ソー社製、溶出溶媒:ア

セトニトリル/水=60/40、流速: 9 ml/min)で精製して、標記化合物 290 mg (46%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.32-7.18 (m, 5H), 7.10 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 5.09 (br s, 1H), 4.18 (d, J = 8.9 Hz), 4.08 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 2.79 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.42 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.96-1.85 (m, 4H), 1.41 (s, 3H)。

マスマスペクトル (FAB) m/z: 348 (M+H)⁺。

【0241】(実施例2b) (2R)-アミノ-4-[4-(5-フェニルペンター-1-イニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール シュウ酸塩

実施例2aで得られた(4R)-{2-[4-(5-フェニルペンター-1-イニル)フェニル]エチル}-4-メチルオキサゾリジン-2-オン 283 mg (0.82 mmol)をテトラヒドロフラン (3.2 ml)とメタノール (1.6 ml)の混合液に溶解し、水 (1.4 ml)および水酸化カリウム 531 mg (8.15 mmol)を加え、5日間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル (NHタイプ) クロマトグラフィー(溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=100/1)により精製して、(2R)-アミノ-4-[4-(5-フェニルペンター-1-イニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール 244 mg (93%)を得た。得られた生成物 65 mg (0.20 mmol)をメタノール (2 ml)に溶解し、シュウ酸 19 mg (0.20 mmol)を加えて、室温で30分間撹拌した。減圧下濃縮し、アセトンを加えて析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物 81 mg (97%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.32-7.14 (m, 9H), 3.62 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 3.53 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 2.77 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.38 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.33 (s, 3H)。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 3396, 3220, 3025, 2937, 2559, 1720, 1701, 1618, 1541, 1510, 1455, 1403, 1280, 1205, 1068, 845, 820, 746, 721, 699, 502。

マスマスペクトル (FAB⁺) m/z: 322 (M+H)⁺

元素分析値 (C₂₂H₂₇NO · C₂H₂O₄として%)

計算値: C: 70.05, H: 7.10, N: 3.40

実測値: C: 70.01, H: 7.14, N: 3.52。

【0242】実施例3

(2R)-アミノ-4-[4-(5-シクロヘキシルペンター-1-イニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

(実施例3a) (4R)-{2-[4-(5-シクロヘキシルペンター-1-イニル)フェニル]エチル}-4-

メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例1gで得られた(4R)-[2-(4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ)エチル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン 332 mg (0.94 mmol)及び参考例4で得られた5-シクロヘキシル-1-ペンチンを用いて、実施例2aと同様に反応させ、標記化合物 112 mg (34%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.2 Hz), 5.27 (1H, brs), 4.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 4.07 (1H, d, J=8.5 Hz), 2.58-2.72 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.83-1.95 (2H, m), 1.54-1.76 (7H, m), 1.41 (3H, s), 1.08-1.38 (6H, m), 0.88-0.96 (2H, m)

マスマスペクトル (FAB) m/z: 354 (M+H)⁺。

【0243】(実施例3b) (2R)-アミノ-4-[4-(5-シクロヘキシルペンター-1-イニル)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

実施例3aで得られた(4R)-{2-[4-(5-シクロヘキシルペンター-1-イニル)フェニル]エチル}-4-メチルオキサゾリジン-2-オン 97 mg (0.27 mmol)を用いて、実施例2bと同様に反応させ、標記化合物 54 mg (60%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.24 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.2 Hz), 3.40 (1H, d, J=10.9 Hz), 3.36 (1H, d, J=10.9 Hz), 2.55-2.68 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.54-1.80 (9H, m), 1.15-1.40 (6H, m), 1.10 (3H, s), 0.86-0.98 (2H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 3333, 3267, 3150, 2924, 2850, 1614, 1511, 1447, 1380, 1367, 1297, 1058, 920, 818。

【0244】実施例4

(2R)-アミノ-2-メチル-4-{4-[3-(4-メチルフェノキシ)-1-プロピニル]フェニル}ブタン-1-オール

参考例5で得られた3-(4-メチルフェニルオキシ)-1-プロピニンを用いて、実施例1と同様に反応させ、標記化合物 133 mg (30.0%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.13 (s, 3H), 1.50-1.80 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.63 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 3.32 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.38 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.87 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.0 Hz) 赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 3334, 3270, 3126, 2921, 2235, 1610, 1584, 1510, 1452, 1378, 1294, 1262, 1232, 1214, 1178, 1061, 1020, 818, 810, 511

マスマスペクトル (FAB) m/z: 324 (M+H)⁺。

【0245】実施例5

(2R)-アミノ-2-メチル-4-{4-[3-(3-

メチルフェノキシ)-1-プロピニル]フェニル}ブタン-1-オール

参考例7で得られた3-(3-メチルフェノキシ)-1-プロピニルを用いて、実施例1と同様に反応させ、標記化合物 72 mg (12.0%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.14 (s, 3H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.15 (brs, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.63 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.35 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 3.40 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 4.88 (s, 2H), 6.78-6.86 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3342, 3281, 3165, 2924, 2226, 1918, 1608, 1583, 1510, 1489, 1454, 1376, 1291, 1256, 1155, 1045, 913, 847, 822, 770, 689, 546, 445

マスペクトル (FAB) m/z : 324 (M+H)⁺.

【0246】実施例6

(2R)-アミノ-4-{4-[3-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-1-プロピニル]フェニル}-2-メチルブタン-1-オール

参考例6で得られた3-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-1-プロピニルを用いて、実施例1と同様に反応させ、標記化合物 98 mg (13.6%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.14 (s, 3H), 1.16-1.44 (m, 5H), 1.60-1.78 (m, 3H), 1.78-1.91 (m, 4H), 2.06 (brs, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.64 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.35 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 3.40 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 4.87 (s, 2H), 6.95 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3345, 3277, 2925, 2851, 2228, 1608, 1582, 1510, 1449, 1375, 1239, 1179, 1027, 824, 542

マスペクトル (FAB) m/z : 392 (M+H)⁺.

【0247】参考例1

塩化(4-ベンジルオキシベンジル)トリフェニルホスホニウム塩

ベンゼン (75 ml)に溶解させた4-ベンジルオキシベンジルクロリド 24.92g (0.107 mol)に、トリフェニルホスフィン 28.09 g (0.107 mol)を加え、窒素雰囲気下、100℃で19.5時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、生成物をジエチルエーテルでよく洗浄することにより、標記化合物 50.93 g (96%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 5.05 (s, 2H), 5.14 (d, 2H, $J = 15.2$ Hz), 6.85-6.95 (m, 4H), 7.28-7.48 (m, 5H), 7.60-7.80 (m, 12H), 7.83-7.96 (m, 3H).

【0248】参考例2

4-シクロヘキシルオキシ-1-ブチン
(参考例2a)

3-シクロヘキシルオキシプロパン-1-オール
無水塩化メチレン950mlに、シクロヘキサノン32ml (0.31mol)、1, 3-プロパンジオール33.5ml (0.46mol)、オルトギ酸トリエチル51.5ml (0.31mol)、塩化ジルコニウム1.44g (6.18ミリmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。氷冷した1規定水酸化ナトリウム水溶液1.5Lを加え、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を水で洗浄した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を減圧蒸留で精製し、シクロヘキサノントリメチレンケタール26.8g (55%)を得た。

【0249】テトラヒドロフラン500mlに懸濁した塩化ジルコニウム24.9g (0.11mol)に、水素化ほう素ナトリウム20.5g (0.54ミリmol)を、窒素雰囲気下、ゆっくりと加え、室温で20分攪拌した。そこに、先に得られたシクロヘキサノントリメチレンケタール16.9g (0.11mol)を含むテトラヒドロフラン170ml溶液を窒素雰囲気下、氷冷下滴下し、滴下終了後、室温で一昼夜攪拌した。氷冷下、氷例した2規定塩酸600mlを加えて、反応を終了させ、テトラヒドロフランを減圧下留去した。残った水相を、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=10:1~5:2)により精製し、3-シクロヘキシルオキシプロパン-1-オール13.4g (78%)を得た。

【0250】(参考例2b)4-シクロヘキシルオキシ-1, 1-ジプロモブタン-1-エン
参考例2aで得られた3-シクロヘキシルオキシプロパン-1-オール11.5g (72.9ミリmol)を塩化メチレン240mlに溶解させ、氷冷下、モレキュラーシープ4A58g、塩化クロム酸ピリジニウム23.8g (0.11mol)を加え、窒素雰囲気下、1時間40分攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、セライトろ過した。セライトをジエチルエーテルで洗浄後、ろ液を合わせ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=20:1~10:1)により粗精製し、粗3-シクロヘキシルオキシプロピオンアルデヒド8.60gを得た。

【0251】四臭化炭素36.5g (0.11mol)を含む塩化メチレン120mlに、トリフェニルホスフィン57.7g (0.22mol)を含む塩化メチレン120mlを窒素雰囲気下、氷冷下滴下し、滴下終了後、更に5分間攪拌した。そこに、得られた粗3-シクロヘキシルオキシプロピオンアルデヒド8.60gを含む塩化メチレン90mlを窒素雰囲気下、氷冷下滴下し、滴下終了後、25分間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を

留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝100：1～33：1）により精製し、4-シクロヘキシルオキシ-1, 1-ジプロモブテン-1-エン12.6g（55%、2工程）を得た。

【0252】（参考例2c）4-シクロヘキシルオキシ-1-ブテン

得られた4-シクロヘキシルオキシ-1, 1-ジプロモブテン-1-エン12.6g（40.4ミリモル）を含むテトラヒドロフラン130mlに、窒素雰囲気下、-78℃で、1.5規定 n-ブチルリチウム ヘキサン溶液54ml（81.0ミリモル）を滴下し加えた。滴下終了後、1時間攪拌し、その後ゆっくりと室温になるまで温度を上げた。室温で、50分攪拌した後、氷冷下、水を加えて反応を終了させた。ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄した。ジエチルエーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝100：1～50：1）により精製し、標記化合物4.35g（71%）を得た。核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm: 1.13-1.36 (m, 5H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.97 (t, 1H, J=2.8 Hz), 2.45 (dt, 2H, J=2.8, 7.2 Hz), 3.23-3.32 (1H, m), 3.59 (t, 2H, J=7.2 Hz) マススペクトル (EI) m/z: 153 (M+H)⁺。

【0253】参考例3

5-フェニル-1-ペンテン

ジメチルホルムアミド 120mlに溶解させた1-ブロモ-3-フェニルプロパン 75.2g（0.38mol）を、18% wt. ナトリウム アセチリドのキシレン/ミネラルオイル懸濁液 115mlに、窒素雰囲気下、氷冷下ゆっくりと40分かけて滴下した。滴下終了後、室温で5時間半攪拌した。反応液に水を加え、ヘキサンで抽出し、ヘキサン層を飽和食塩水で洗浄した。ヘキサン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル＝100：0～100：1）により精製して、標記化合物36.7g（67%）を得た。

核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm: 1.81-1.89 (m, 2H), 1.99 (t, 1H, J=2.8 Hz), 2.21 (dt, 2H, J=2.8, 7.6 Hz), 2.74 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H)

参考例4

5-シクロヘキシル-1-ペンテン

1-ヨード-3-シクロヘキシルプロパンを用いて、参考例3と同様に反応させ、標記化合物を得た。

核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm: 0.75-1.38 (m, 13H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.94 (t, 1H, J=2.8 Hz), 2.16 (dt, 2H, J=2.8, 7.2 Hz)

マススペクトル (EI) m/z: 150 (M⁺)。

【0254】参考例5

3-(4-メチルフェニルオキシ)-1-プロピン p-クレゾール10.0g（92.5ミリモル）、2-プロピン-1-オール5.46ml（92.5ミリモル）、トリフェニルホスフィン24.3g（92.5ミリモル）をテトラヒドロフラン150mlに溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸 ジエチルエステル16.1g（92.5ミリモル）を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、ヘキサン200ml及び酢酸エチル20mlを加え、析出した沈殿を濾取して取り除き、母液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝1：0）にて精製し、標記化合物9.54g（71%）を得た。

核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm: 2.29 (s, 3H), 2.50 (t, 1H, J=2.4 Hz), 4.67 (d, 2H, J=2.4 Hz), 6.88 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.4 Hz)

マススペクトル (EI) m/z: 146 (M⁺)。

【0255】参考例6

3-(4-シクロヘキシルフェニルオキシ)-1-プロピン

4-シクロヘキシルフェノール及び3-ブチン-1-オールを用いて、参考例5と同様に反応させ、標記化合物を得た。

核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm: 1.17-1.46 (m, 5H), 1.65-1.90 (m, 5H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.51 (t, 1H, J=2.4 Hz), 4.66 (d, 2H, J=2.4 Hz)

マススペクトル (EI) m/z: 214 (M⁺)。

【0256】参考例7

3-(3-メチルフェニルオキシ)-1-プロピン

3-メチルフェノール及び3-ブチン-1-オールを用いて、参考例5と同様に反応させ、標記化合物を得た。

核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm: 7.16-7.22 (1H, m), 6.77-6.84 (3H, m), 4.68 (2H, d, J=2.4 Hz), 2.51 (1H, t, J=2.4 Hz), 2.34 (3H, s)

マススペクトル (EI) m/z: 146 (M⁺)。

【0257】試験例1

ラットHvGR (Host versus Graft Reaction) に対する抑制活性の測定

(1) 2系統のラット [Lewis (雄、6週齢、日本チャールス・リバー株式会社) とWKAH/Hkm (雄、7週齢日本エスエルシー株式会社)] を使用した。1群5匹のラット (宿主) を用いた。

(2) HvGRの誘導

WKAH/HkmラットまたはLewisラットの脾臓から脾臓細胞を単離し、RPMI1640培地 (LIFE TECHNOLOGIES) で1×10⁸ 個/ml濃度に浮遊した。Lewisラットの両後肢足趾皮下に、WKAH/HkmラットまたはLewisラットの脾臓細胞浮遊液0.1 ml (脾臓細胞数として1×10⁷) を注射した。

(3) 化合物の投与

化合物は0.5%トラガント液に懸濁または溶解した。この調整した化合物は、化合物投与群（WKAH/Hkmラット脾臓細胞を注射され、検体を投与されるLewisラット）に5ml/kgの割合で、1日1回、脾臓細胞注射日から4日間連日でラットに経口投与した。なお、同系群（Lewisラット脾臓細胞を注射されたLewisラット群）と対照群（WKAH/Hkmラット脾臓細胞を注射され、化合物を投与されないLewisラット）には、化合物の代わりに0.5%トラガント液を経口投与した。

(4) HvGRに対する抑制活性の測定方法

化合物

実施例1の化合物

HvGR ID₅₀値 (mg/kg)

0.05

本試験の結果、本発明の化合物は優れたHvGRに対する抑制活性を示した。

【0260】試験例2

アジュバント関節炎発症に対する抑制活性の測定

(1) アジュバントの調製

*Mycobacterium butyricum*の死菌を流動パラフィンに2 mg/mlの割合になるように懸濁し、超音波処理を行い調製した。

(2) 化合物の調製

化合物は0.5%トラガント液に懸濁または溶解した。

(3) アジュバント関節炎の誘導

上記(1)で調製したアジュバント0.05 mlをラット（通常Lewis系）の右後肢足趾皮内に注射した。なお、通常1群の匹数は5とした。また、アジュバントを注射しない群（正常群）を1群設けた。

化合物

実施例1の化合物

(4) 化合物の投与

上記(2)で調製した化合物をラットの体重1kg当り5mlの割合でアジュバント注射日から1日1回、21日間連日経口投与した。なお、アジュバントを投与した1群（対照群）およびアジュバントを注射しない群には0.5%トラガント液を投与した。

(5) 化合物の発症抑制活性の算出法

最終投与1日後に右後肢の体積を足趾測定装置で測定し、各個体の値から正常群の平均値を引き、その値を腫脹体積とした。対照群の平均腫脹体積に対する化合物を投与された各個体の腫脹体積から抑制率を算出した。化合物の投与量とそれぞれの（群の平均）抑制率よりID₅₀値を算出した。結果を表3に示す。

【0261】

【表3】

ID₅₀値 (mg/kg)

0.0208

本試験の結果、本発明の化合物はアジュバント関節炎の発症に対して、優れた抑制活性を示した。

【0262】

【発明の効果】本発明の一般式(I)を有するベンゼン

環化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体は、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有するため、自己免疫疾患又はその他免疫関連疾患の予防剤若しくは治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

(参考)

A 6 1 P 7/00
7/06
9/00
9/10
9/12
11/00

A 6 1 P 7/00
7/06
9/00
9/10
9/12
11/00

11/06		11/06	
13/12		13/12	
17/00		17/00	
17/06		17/06	
19/02		19/02	
21/00		21/00	
25/00		25/00	
29/00		29/00	
	1 0 1		1 0 1
31/10		31/10	
31/12		31/12	
35/00		35/00	
37/02		37/02	
37/06		37/06	
37/08		37/08	
C 0 7 C 217/52		C 0 7 C 217/52	
217/62		217/62	
// C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	
(72)発明者 奈良 太		Fターム(参考) 4C206 AA02 AA03 FA08 KA01 MA01	
東京都品川区広町 1 丁目 2 番58号 三共株		MA04 NA14 ZA01 ZA36 ZA42	
式会社内		ZA45 ZA51 ZA59 ZA66 ZA68	
		ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96	
		ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13	
		ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC35	
		4H006 AA01 AB20 BJ20 BJ50 BN10	
		BP30 BU36	